Münch. med. Wschr.

Münchener Medizinische Wochenschrift

Herausgegeben von

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1
Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 — Fernsprecher 89 60 96

Bezugsgebühren: Vierteljährlich DM 6.40. Vorzugspreis für Studenten und Ärzte in nicht vollbezahlter Stellung DM 4.80 zuzüglich Postgeld

Nr. 1 MÜNCHEN, DEN 3. JANUAR 1958 100. JAHRGANG

INHALTSVERZEICHNIS

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26

MÜNCHEN, 3. JANUAR 1958 **100. JAHRGANG · HEFT 1**

GESCHICHTE DER MEDIZIN

Thematik und Methoden der Allgemeinen Pathologie seit 100 Jahren

von F. BÜCHNER

Zusammenfassung: Das 100jährige Jubiläum der Münchener Medizinischen Wochenschrift fällt mit dem des Erscheinens von *Virchows* Zellularpathologie 1858 zusammen. In dieser Zellularpathologie hat *Virchow* endgültig das zelluläre Prinzip in den Mittelpunkt der Krankheitsforschung gerückt mit dem fernen Ziel, krankhafte Vorgänge von der chemischen Pathologie der Zelle her verständlich zu machen. Unter den Nachfahren *Virchows* wurde in der deutschsprachigen Pathologie und in der Pathologie der ganzen Welt das zelluläre Prinzip bis heute weiterentwickelt und differenziert.
Schon zu *Virchows* Zeiten traten andere Prinzipien der Allgemeinen Pathologie mit ins Spiel. So entwickelte sich unter der Führung von *Pasteur* und *Robert Koch* die Bakteriologie, von *Virchow* grundsätzlich anerkannt, seit der ersten Generation nach *Virchow* mit großer Fruchtbarkeit in der Pathologie angewandt. Auch dieses Prinzip hat bis in die jüngste Zeit innerhalb der Allgemeinen Pathologie große Früchte getragen. Die Bakteriologie löste die Serologie aus, in der deutschsprachigen Pathologie vor allem von *Robert Rössle* und seinem Arbeitskreis über die Probleme der allergisch-hyperergischen Entzündung angewandt, auch hier mit weltweiter Wirkung bis hin zu den Arbeiten *Masugis* über die experimentelle Glomerulonephritis. Schon unter *Cohnheim* gesellten sich Untersuchungen über die entzündlichen Durchblutungsstörungen zur Zellularpathologie hinzu. Die Analyse der funktionellen Durchblutungsstörungen der Kreislaufperipherie wurden in der Pathologie weitergeführt durch *von Recklinghausen, Ricker, Tannenberg* und bis in die jüngste Zeit.
Die beschränkte Gültigkeit des von *Ricker* besonders betonten neuralen Prinzips konnte anerkannt werden, seine Verabsolutierung wurde durch die fortschreitende Forschung widerlegt.
So ist in jüngster Zeit die Pathologie auf höherer Ebene wieder zum zellularen Denken zurückgekehrt, insbesondere durch Anwendung der Nachweismethoden für zelluläre Fermente, durch Übernahme der histologischen Methoden, ferner durch die Anwendung der mikrochemischen Methoden von *Linderstrøm-Lang*, durch die von *Caspersson und seinen Mitarbeitern* inaugurierten physikalischen Meßmethoden für die Nukleotide und insbesondere durch die systematische Untersuchung der Ultrastrukturen im Elektronenmikroskop. Dementsprechend stehen wir im Beginn der Entwicklung einer elektronenmikroskopischen Zellularpathologie, die sich mit der biochemischen Zellforschung aufs unmittelbarste verbindet.

Summary: The 100th anniversary of the Münchener Medizinische Wochenschrift coincides with the appearance of *Virchow's* cellular pathology in 1858. In this cellular pathology, *Virchow* established the cellular principle as being the centre of pathological research with the further aim of explaining pathological processes from the aspect of chemical pathology of the cell. In the pathological research of the German speaking countries and of the whole world, the cellular principle was subjected to further development and differentiation by *Virchow's* sucessors.
Already in *Virchow's* time, other general pathological principles appeared. Thus, came the development of bacteriology under the leadership of *Pasteur* and *Robert Koch*, and was acknowledged on principle by *Virchow*. It was employed in pathology with great benifit by the following generation. Right up until the present time this principle has borne great fruit in general pathology. Bacteriology formed the basis of serology and was employed within the German speaking pathological research, chiefly by *Robert Rössle and his co-workers* on the problem of allergic-hyperergic inflammation. Its world-wide effect is evident by the investigative work of *Masugi* on the experimental glomerular nephritis. Investigations on the inflammatory disturbances of blood circulation were already added by *Cohnheim*. The analysis of functional disturbances of peripheral circulation were continued till up to the present time in several works by *von Recklinghausen, Ricker and Tannenberg*.
The limited validity of the neural principle, as especially emphasized by *Ricker*, could be acknowledged. Advances in research, however, disproved its absolute validity.
Thus, in recent years, pathology on a higher level has returned to the cellular principle, especially by the use of demonstration methods of cellular ferments, by use of histological methods, by employment of the micro-chemical methods of *Linderstrøm-Lang*, by the physical measuring methods for the nucleotides, established by *Caspersson and his co-workers*, and especially by the systematic investigations of the ultra-structures by means of the electron microscope. Accordingly, we are at the beginning of the development of electromicroscopical cellular pathology, which is closely connected with bio-chemical cellular research.

Wenn wir den Entwicklungsgang der Allgemeinen Pathologie, den die Jubilarin, die Münchener Medizinische Wochenschrift, in reger Anteilnahme begleitet hat, in den letzten 100 Jahren überblicken, so stoßen wir sogleich auf die bedeutungsvolle Tatsache, daß der 100jährige Geburtstag dieser Wochenschrift mit dem des Erscheinens von Virchows **Zellularpathologie** (1858) zusammenfällt. Zwar hatte *Virchow* schon seit 1852 in programmatischen Aufsätzen seines Archivs und vor allem 1854 in den großartigen Abhandlungen seines Handbuches der Speziellen Pathologie und Therapie die Grundlagen zu einer Zellularpathologie gelegt. Auch seine Vorlesung von 1855/56, als Niederschrift des Studenten *Emil Kugler* 1930 von *Robert Rössle* veröffentlicht, ist schon ganz von zellularpathologischem Denken durchwirkt. Aber die 20 Vorlesungen, die *Virchow* 1858, zumeist vor praktischen Ärzten, gehalten hat, haben zum ersten Mal das Thema der Zellularpathologie auf alle Gebiete der Allgemeinen Pathologie angewandt. Diese Vorlesungen, so hat es *Virchow* in der Vorrede seiner Zellularpathologie ausgesprochen, „sollten eine Anschauung von der zellularen Natur aller Lebenserscheinungen zu liefern ver-

suchen, um gegenüber den einseitigen humoralen und neuristischen Neigungen die Einheit des Lebens in allem Organischen wieder dem Bewußtsein näher zu bringen und zugleich den Deutungen einer grob-mechanischen und chemischen Richtung die feinere Mechanik und Chemie der Zelle entgegenzuhalten."

Die Entscheidung *Virchows* für das zelluläre Prinzip in der Krankheitslehre war Programm und Begrenzung zugleich. Programmatisch hat *Virchow*, wie der zitierte Satz beweist, auf eine Entwicklung hingearbeitet, die in unseren Tagen z. B. mit der Methode der Ultrazentrifuge Teilstrukturen der Zellen fraktioniert sedimentiert und mikrochemisch analysiert hat. Er hat aber zugleich das Denken der Pathologie eingegrenzt auf die Phänomene der Zelle, so sehr er in allgemeinen Postulaten betont hat, daß „Blut und Nerv" die Zellen zu einer „höheren und bedeutungsvolleren Einheit" zusammenfassen.

Sollen wir es heute, im Rückblick auf 100 Jahre Allgemeine Pathologie, bedauern, daß *Virchow* mit seinem zellularpathologischen Denken und nicht *Rokitansky* mit seiner **Humoralpathologie** von 1846 die Führung in der Theorie der Medizin des 19. Jahrhunderts übernommen hat? Auch *Rokitansky* hatte ein großes, weit ausholendes Programm, welches er mit den folgenden Worten formuliert hat: „Eine umsichtige Betreibung der pathologischen Anatomie weist auf die Begründung unzähliger Veränderungen der Solida in entsprechenden Anomalien der Säfte, namentlich des Blutes hin, und nimmt solche in all den Fällen, wo es an Veränderungen in den Solidis gebricht, in Anspruch. Sie bemüht sich deshalb, die Abweichungen der Blutmasse möglichst scharf zu erkennen und wendet sich bezüglich der weiteren Fragen an die pathologische Chemie" (Handbuch der Allgemeinen pathologischen Anatomie, S. 8/9).

Die moderne Klinik hat in einer Epoche fortgeschrittener Erkenntnisse der Biochemie den echten Kern dieser *Rokitanskyschen* Humoralpathologie hervorragend entfaltet und bestätigt. Bei vielen Krankheiten hat sie Veränderungen in der stofflichen Zusammensetzung des strömenden Blutes für die klinische Diagnose und die Krankheitsdeutung in den Vordergrund gerückt: die Hyperglykämie beim Pankreasdiabetes, beim Phaeochromozytom und beim Hyperkortikalismus der Nebennierenrinde, die Hypoglykämie beim Inselzellenadenom des Pankreas, die Hyperbilirubinämie bei den hämolytischen Anämien und bei den Leberparenchymerkrankungen, die Hyperglobulinämie beim Amyloid und beim Plasmozytom. So scheint sich in der modernen Klinik zu erfüllen, was *Virchow* an der ersten Auflage von *Rokitanskys* Handbuch der Pathologischen Anatomie scharf zurückgewiesen hat. Und ein moderner Kliniker könnte sich danach die Aufgabe stellen, eine Allgemeine Pathologie ganz aus der Sicht der Humoralpathologie zu entwickeln. Er würde aber auf diesem Wege sehr bald an den Punkt gelangen, an dem er immer wieder die Frage aufwerfen müßte, aus welchen Strukturveränderungen die Veränderungen der Säfte, besonders die des Blutes, resultieren. Ohne diese unermüdliche Rückfrage an die Strukturen würde er scheitern. Auch wären ohne diesen Rückbezug auf das zelluläre Prinzip die Erhöhung der Transaminasen im Blutserum bei den Prozessen mit Parenchymnekrosen des Herzens, der Skelettmuskulatur und der Leber nicht verständlich (*Forster* [1957]), und der „Flush", die Anfälle von Blutwallungen beim Karzinoid des Dünndarms, heute noch keine heilbare Krankheit.

So ist es wohl nicht das Spiel zufällig wirkender Kräfte, sondern die von bestimmten Männern geahnte, erkannte und vertretene Logik der Sache, die dazu geführt hat, daß die Zellularpathologie das große Thema der Medizin des 19. Jahrhunderts wurde. Ihre Einbettung in die gesamte Theorie der damaligen Medizin und ihre Nähe zur Physiologie wurde vor allem durch die Tatsache garantiert, daß *Rudolf Virchow* in der Schule des *Johannes Müller* die große Einheit von Struktur- und Funktionsbetrachtung, von morphologischer und biochemischer Deutung des Lebendigen in einem erlesenen Kreise Gleichgestimmter in reichem Maße erfahren durfte. Was Schule nicht nur in der Methodik, sondern auch in der Thematik der Wissenschaft bedeutet, wird uns auch für unsere Zeit an diesem Beispiel eindringlich zum Bewußtsein gebracht. Das mögen vor allem auch diejenigen bedenken, die heute die Meinung vertreten, daß wir in einem fortgeschritteneren Stadium der wissenschaftlichen Entwicklung die Schule durch das Team ersetzen könnten.

Unter den Schülern und Nachfolgern *Rudolf Virchows* hat die Pathologie als lichtmikroskopische Zellularpathologie ihren systematischen Ausbau erfahren. *Virchows* bedeutendster Schüler, *Friedrich von Recklinghausen*, ist diesen Weg ebenso gegangen wie der große Autodidakt *Felix Marchand* in seiner hervorragenden Monographie „Über den Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation" (1901). Aber auch der Enkelschüler *Rokitanskys*, *Anton Weichselbaum*, huldigte mit seinen heute noch fruchtbaren Untersuchungen über die Veränderungen der *Langerhansschen* Inseln beim Diabetes mellitus zu Beginn unseres Jahrhunderts dem zellularpathologischen Denken. Auch die Beiträge des Enkelschülers von *Virchow*, *Ernst Ziegler*, und seines Schülers *Maximow* zur Zellularpathologie der Entzündung, insbesondere der entzündlichen Mesenchymdifferenzierung, ordnen sich hier ein. Und schließlich hat der andere bedeutende schweizerische Schüler von *Klebs*, *Paul Ernst*, mit seiner Pathologie der Zelle 1915 im Handbuch der Allgemeinen Pathologie diesem Denken ein wichtiges Denkmal gesetzt. Daß diese Theorie der Krankheitsforschung bis in unsere Tage hinein geistiger Besitz und Anregung der Krankheitsforschung war und noch ist, beweisen uns u. a. die hervorragende Monographie von *Cameron* 1952 „Pathology of the cell" und die japanische Monographie von *Amano* von 1953/1956. Auch der 1955 erschienene Band des Handbuches der Allgemeinen Pathologie über die Orthologie und Pathologie des Zytoplasmas legt davon beredtes Zeugnis ab.

Noch auf der Höhe des Wirkens von *Rudolf Virchow* war freilich in der Pathologie ein anderes Problem in Bewegung gekommen: das der Verursachung zahlreicher Krankheiten durch **Mikroorganismen.** *Ludwig Aschoff* hat 1940 alle diejenigen Darstellungen zurückgewiesen und richtiggestellt, die von einem kleinlichen Kampf *Virchows* gegen *Robert Koch*, den Begründer der Bakteriologie neben *Louis Pasteur*, berichten zu müssen glaubten. Er hat darauf hingewiesen, daß *Virchow* an vielen Stellen seiner Arbeiten Mikroorganismen als Krankheitserreger anerkannt hat. Dennoch ist nicht zu verkennen, daß in der deutschsprachigen Pathologie erst in der Generation nach *Virchow* das volle Ja zur Bakteriologie gesprochen wurde, und daß erst in dieser Zeit die Bakteriologie eine intensiv gepflegte Methode der Pathologie wurde. Dies geschah vor allem in dem Werk von *Baumgarten, Bollinger, Eugen Fränkel, Klebs, Weichselbaum u. a.* Die Früchte dieser Forschung begegnen uns z. B. in dem Anteil von *Fränkel* an der Entdeckung des Pneumokokkus und der Gasbranderreger, von *Eberth* an der der Typhusbazillen, von *Weichselbaum* an der der Meningokokken. Auch die Pathologen unseres Jahrhunderts sind der Symbiose mit der Bakteriologie vielfach treu geblieben. Ich erinnere an *Aschoffs* Monographie von 1930 über den appendizitischen Anfall und seine bakteriellen Erreger, an die Monographie von *Böhmig und Klein* über die Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis 1953 und an die wichtige Zusammenarbeit zwischen *Rabl und Seelemann* zur Biologie und Klassifizierung der Streptokokken und ihrer Bedeutung bei der Endocarditis ulcerosa lenta. Auch wäre ohne die große Tradition der deutschen Pathologie, neben der Strukturpathologie die Bakteriologie zu pflegen, das Werk von *Gerhard Domagk*, seine Entwicklung der Sulfonamide in der Bekämpfung der Eitererreger und sein Beitrag zur Chemotherapie der Tuberkulose, nicht vorstellbar. Noch enger wurde die Verbindung zwischen Bakteriologie und Pathologie im Ausland, z. B. in England, gepflegt.

Der Bakteriologie folgte um das Jahr 1890 die **Serologie,** in Deutschland vor allem durch *Emil von Behring* und *Paul Ehrlich.* Auch die Ergebnisse dieser Wissenschaft hat die Pathologie alsbald in ihr eigenes Denken und Forschen einbezogen und eigenständig weiter entwickelt. So hat *Robert Rössle* mit seinem Arbeitskreis im besonderen die Phänomene studiert, die unter der Wirkung vorausgehender Sensibilisierung gegen Antigene im mikroskopischen Ablauf der Entzündung an den flüssigen und zellulären Exsudationen, an den Mesenchymzellen und an den mesenchymalen Faserstrukturen in Bewegung geraten und sich quantitativ von der Entzündung beim normergischen Organismus unterscheiden. Auf diese Weise haben *Robert Rössle, Werner Gerlach* und *Friedrich Klinge mit ihren Mitarbeitern* die Erforschung der allergisch-hyperergischen Entzündung inauguriert. Besonders die Arbeiten *Klinges und seiner Schüler* wurden in den Vereinigten Staaten lebhaft aufgegriffen und experimentell weitergeführt. Wir dürfen aber auch nicht vergessen, daß *Masugi* sich während seiner Mitarbeit bei *Rössle* an diesen Fragestellungen entzündet hat, und daß seine klassischen Studien zur experimentellen Glomerulonephritis von diesen Gedankengängen ihren Ausgang genommen haben.

Alle diese Phänomene waren nicht mehr mit einfachen zellularpathologischen Prinzipien deutbar. Sie erfordern vielmehr eine systematische Zusammenschau der zellulären Vorgänge mit den Exsudationen und den Änderungen der Faserstrukturen des Mesenchyms. Besonders aber konnten sie nur unter Berücksichtigung übergeordneter **Durchblutungsstörungen bei der Entzündung** richtig verstanden werden.

Dieses großes Thema hatte 1861, 1873 schon *Cohnheim,* einer der bedeutendsten Schüler von *Rudolf Virchow,* in seinen klassischen Experimenten über die entzündlichen Durchblutungsstörungen und Exsudationen unter der Wirkung chemischer, thermischer und mechanischer Reize am Kaltblüter durchgearbeitet. Seit dieser Zeit hat die Pathologie neben der Physiologie beharrlich entscheidende Beiträge zur Lehre von den peripheren Durchblutungsstörungen entwickelt, also zu einem der großen Probleme einer pathologischen Physiologie. So hat denn auch *Friedrich von Recklinghausen* in seiner Darstellung der Allgemeinen Pathologie des Kreislaufs, gestützt auf eigene Untersuchungen, nach dem Stande des damaligen Wissens 1883 eine souveräne Kenntnis dieser Probleme bewiesen. In seiner Monographie sind u. a. schon alle Probleme der nicht organisch-bedingten funktionellen Durchblutungsstörungen klar erkannt. Das Wesen des Kollapses als einer Insuffizienz der Kreislaufperipherie war ihm schon völlig geläufig. Ebenso aber hat er sich kritisch mit der Frage auseinandergesetzt, ob die peripheren funktionellen Durchblutungsstörungen auf unmittelbare Änderungen der Gefäßmuskulatur infolge örtlicher Stoffwechselstörungen oder auf neurale Einflüsse in der örtlichen Gefäßinnervation zurückgehen.

Nach *von Recklinghausen* hat *Gustav Ricker* innerhalb der Pathologie dieses Thema der funktionellen peripheren Durchblutungsstörungen mit seinem Arbeitskreis systematisch am Warmblüterorganismus, insbesondere am Mesenterium und Pankreas des lebenden Kaninchens, in jahrzehntelanger Arbeit seit dem Beginn des Jahrhunderts durchgearbeitet. Vor allem in seiner zwar eigenwilligen, aber an exakten Beobachtungen reichen Monographie von 1924 „Pathologie als Naturwissenschaft" hat er darüber Rechenschaft gegeben. In den zwanziger Jahren unseres Jahrhunderts haben dann *Krogh* sowie *Lewis* als Physiologen dieses Gebiet mit modernen Methoden und Fragestellungen durchforscht, während zur gleichen Zeit *Tannenberg* (1925) sich als Pathologe kritisch in ausgedehnten Experimenten mit *Ricker* auseinandersetzte. Aber auch die im letzten Jahrzehnt von *Max Schneider* und seinen *Mitarbeitern* in der deutschen Physiologie durchgeführten Untersuchungen zu diesen Fragen verraten noch die Verbundenheit mit den Fragestellungen von *Ricker.* In den Vereinigten Staaten wurden diese Probleme besonders in den Studien von *Chambers und Zweifach* sowie ihren *Mitarbeitern* zur Frage der Entzündung und des peripheren Kollapses ein großes modernes Arbeitsgebiet der Physiologie. Inzwischen hat aber die jüngste deutsche Pathologie in den Arbeiten von *Illig* über die Stase in den Kapillaren bei Entzündung sowie in den Arbeiten von *Horstmann* und von *Iijima* über die Durchblutungsänderungen bei normergischer Entzündung, bei Allergie und bei Parallergie, vor allem unter Anwendung des intravitalen Photogramms, diese Problembereiche erneut aufgegriffen und vorangetragen.

Im bewußten Gegensatz zur Zellularpathologie hat *Ricker* das **neurale Prinzip** zum Leitmotiv der Krankheitslehre zu machen versucht, vor allem in seiner obengenannten Monographie. Ausgehend von der These: „Im physiologischen Leben sind die Organbestandteile nicht direkt den Reizen ausgesetzt, für die Beziehungen zu diesen ist ein besonderes Organ vorhanden, das Nervensystem", und in der Überzeugung, daß es sich hier um „den Fundamentalsatz der Physiologie des Menschen und der ihm vergleichbaren Tiere" handle, hat er zu beweisen versucht, daß jede krankhafte Erscheinung die Dokumentation einer fehlerhaften nervösen Steuerung sei. Die Fruchtbarkeit dieses Prinzips für manche Phänomene der Klinik ist heute unbestritten. Seine Verabsolutierung wurde aber ebenso eindeutig inzwischen durch viele Beobachtungen der Pathologie zurückgewiesen. So konnten *Lange, Ehrich und Cohn* 1930 zeigen, daß am nervenfreien Dottersack des Hühnchens entzündliche Durchblutungsstörungen und Exsudationen schon ebenso ablaufen wie an der innervierten Strombahn. Und alle neueren, vor allem auch experimentellen Untersuchungen über die Pathogenese der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten beweisen, daß schwere Stoffwechselstörungen und dadurch Schäden der organischen Struktur schon in einem Organismus determiniert werden können, in dem neurale Strukturen noch gar nicht differenziert sind *(Büchner, Rübsaamen* und ihre *Mitarbeiter* seit 1946). Daß *Speransky,* ein Schüler *Pawlows,* seinerseits vor allem in seinen „Grundlagen zu einer Theorie der Medizin" (deutsch 1950) versucht hat, auf Grund zahlreicher Arbeiten seines Arbeitskreises den unbedingten Primat des neuralen Prinzips zu beweisen, sei hier nur kurz erwähnt, ebenso aber die Tatsache, daß auch in Rußland die Pathologie inzwischen von der Verabsolutierung dieses Prinzips abgerückt ist.

Nach dem oben zitierten Satz in der Vorrede in *Virchows* Zellularpathologie von 1858 war es das Ziel *Virchows,* in „die feinere **Chemie der Zelle"** vorzudringen. Auf drei Wegen hat die moderne Pathologie, angeregt durch ihre Nachbarwissenschaften, dieses große Thema gerade in jüngster Zeit mit erstaunlicher Lebendigkeit aufgenommen. Zwar haben schon die Nachfahren von *Virchow* Wichtiges zu einer Histo- und Zytochemie in ihrer Mitwirkung an der Erarbeitung feingeweblicher Färbemethoden beigetragen, die in der deutschsprachigen Pathologie in den Monographien von *Schmorl, Romeis* (1932) und *Roulet* (1948) ihre Darstellung gefunden haben. Aber die Methoden des großartigen Werkes „Histochimie animale" von *Lison* (1936) und „Histochemistry" von *Pearse* (1954) haben vor allem die moderne Pathologie in den Stand gesetzt, wichtige Beiträge im Nachweis der Fermente zu entwickeln, besonders in der Histo- und Zytotopographie der zellständigen Fermente. Dabei ist sie freilich auch auf die Grenzen der Methode dieses Fermentnachweises gestoßen, insbesondere für die nicht zellständigen Fermente. In Deutschland hat sich besonders eine jüngere Forschergruppe innerhalb der Pathologie mit Erfolg dieser Methoden angenommen.

Als zweite Methode der biochemischen Analyse krankhafter geweblicher und zellulärer Phänomene stehen der Pathologie heute neben den älteren Methoden von *Warburg* die von *Linderstrøm-Lang* und seinem *Arbeitskreis* zur Verfügung, wie sie in dessen Monographie „Problems in Histochemistry" (1936) niedergelegt sind. Die ultramikrochemischen Methoden dieser Arbeitsrichtung wurden u. a. neuerdings von *Duspiva* und seinen *Mitarbeitern* auf das Problem der Leberparenchymschädigung durch exogenen Sauerstoffmangel angewandt. Dabei ist es bemerkenswert, daß in diesen Untersuchungen an

kleinsten Gewebsteilen für die organischen Phosphate und für DPN und DPNH auch bei solchen Zuständen noch keine Ausschläge am Leberparenchym und am Herzmuskel nachgewiesen werden konnten, bei denen das lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Bild schon deutliche Strukturveränderungen erkennen lassen. Das wird z. T. damit zusammenhängen, daß es heute mit diesen Methoden zwar schon gelingt, umschriebene Zellkollektive, aber noch nicht die Einzelzelle zu untersuchen. Dagegen ist dies für die Nukleotide heute möglich durch Anwendung optischer Meßmethoden, vor allem nach den Studien des Arbeitskreises von *Caspersson.*

Ein weiterer Weg, die chemisch-pathologischen mit den strukturpathologischen Untersuchungen der Zelle zu verbinden, scheint uns besonders fruchtbar: die **elektronenmikroskopische Erforschung** der Zelle, der Membranen und der Faserstrukturen. Hier hat die Pathologie sehr bald nach der Entdeckung des Ultramikrotoms durch *Porter, Sjoestrand u. a.,* gestützt auf die orthologischen Untersuchungen zur elektronenmikroskopischen Morphologie der Zelle und der Gewebe, in den Arbeitskreisen von *Claude und Palade,* New York, *Sjoestrand,* Stockholm, *Oberling,* Paris, einige wichtige erste Schritte in die Dimension der elektronenmikroskopischen Zellularpathologie getan. In der Orthologie der elektronenmikroskopischen Zellstrukturen konnten Grundvorstellungen über die Biochemie der Zelle, wie sie mit der Methode der Ultrazentrifuge entwickelt worden waren, zum Teil ihre großartige Bestätigung, zum Teil ihre Korrektur erfahren. So wurde die zentrale Bedeutung der lichtmikroskopisch 1902 von dem Pathologen *Benda* entdeckten Mitochondrien im Stoffwechsel der Zelle für den Zitronensäurezyklus, die organische Phosphatbildung und die Atmung der Zelle auch im elektronenmikroskopischen Bild durch den Nachweis feinster geordneter Ultrastrukturen innerhalb der Mitochondrien morphologisch unterbaut. Die Mikrosomenfraktion der mit der Ultrazentrifuge gewonnenen Sedimente erwies sich andererseits durch neueste Untersuchungen von *Palade und Siekvenit* (1956) über die Mikrosomen der Leber als Artefakt, indem elektronenmikroskopisch diese Fraktion entweder Anteile des endoplasmatischen Retikulums oder kleinere Mitochondrien enthält. Danach müssen wir die Vorstellung aufgeben, daß neben dem Kern, den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum die Mikrosomen ein viertes Element in der Ultrastruktur der Zelle darstellen.

Die elektronenmikroskopische Zellularpathologie konnte inzwischen für die Oxydationshemmungen am Parenchym der Leber und des Herzmuskels stereotyp wiederkehrende Änderungen in der Ultrastruktur nachweisen, besonders an den Mitochondrien, an dem endoplasmatischen Retikulum und in den von diesem Retikulum umschlossenen Räumen *(E. Mölbert und Mitarbeiter* 1956, 1957). Sie konnte dabei durch parallele mikrochemische Untersuchungen *(Duspiva und Mitarbeiter,* 1956, 1957) wahrscheinlich machen, daß schwere Veränderungen der Ultrastruktur noch nicht unbedingt quantitative Änderungen im Stoffgehalt dieser Strukturen zur Voraussetzung haben. Neben den quantitativen Änderungen des Stoffbestandes der Zelle ist also offenbar eine Dystopie der Stoffe im Bereich der Ultrastruktur ein entscheidendes pathogenetisches Prinzip.

Die zuletzt dargestellten Entwicklungen der modernsten Pathologie zeigen eindringlich, wie sehr solche Methoden der Physiologie ihre Grenzen haben, die, wie in den Untersuchungen von *Bing* (1956), den Einstrom und Ausstrom von Stoffen aus dem Blut der Arterien bzw. der Venen des Herzens vergleichen, und wie notwendig es ist, daß die zwischen den Arterien und Venen liegenden, die spezifischen Funktionen tragenden Ultrastrukturen und ihre Biochemie einer systematischen Untersuchung mit unterzogen werden. Hier liegt ein Feld vor uns, auf dem sich unermüdlich die Methoden des Physiologen, des Biochemikers und des Morphologen vereinigen müssen, wenn vertiefte Einsichten gewonnen werden sollen.

So wachsen in der modernen Pathologie die Methoden und die Grundvorstellungen mehr und mehr erneut zu jener Einheit zusammen, unter der im Institut und unter dem großen Geiste von *Johannes Müller Rudolf Virchow* neben seinen großen Partnern aufgewachsen ist und von der allein aus er die Zellularpathologie als ein tragendes Prinzip der Allgemeinen Pathologie entwickeln konnte. So wird auch die Allgemeine Pathologie in einem modernen Sinne nicht nur in der Forschung, sondern auch in der Lehre der Medizin ihren großen Auftrag und ihren zentralen Platz bewahren müssen. Denn wissenschaftliche Entwicklungen vollziehen sich nicht in der Art revolutionärer vulkanischer Eruptionen, sondern nach dem leisen und behutsamen Gesetz der stetigen Entwicklung, die die alten Wahrheiten bewahrt, indem sie sich neuen erschließt und öffnet.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Büchner, Direktor des Patholog. Univ.-Instituts Freiburg i. Br., Albertstr. 19.

DK 616 - 091 (091)

100 Jahre Lehre von der inneren Sekretion

von Ferdinand HOFF

Zusammenfassung: Die Lehre von der inneren Sekretion beginnt 1849 mit der Entdeckung der hormonalen Wirksamkeit der Hoden durch *Berthold.* Vor 100 Jahren waren bereits einige klassische klinische Krankheitsbilder durch die Beschreibung von *Graves, Basedow* und *Addison* bekannt. Dagegen fallen alle Entdeckungen der einzelnen Hormone und ihrer chemischen Struktur erst in die Zeit nach der Jahrhundertwende. Die moderne Endokrinologie sieht die innersekretorischen Krankheiten nicht mehr in organpathologischer Bindung an einzelne Hormondrüsen, sondern im Zusammenhang des gesamten endokrinen Systems. Als jüngste wichtige Fortschritte werden die Lehre von den „peripheren endokrinen Drüsen" und die Entdeckung des Krankheitsbildes des malignen Karzinoids angesehen.

Summary: The science of endocrinology dates back to the year 1849, when *Berthold* discovered the hormonal effect of the testicles. Even 100 years ago, several classical clinical pictures were already known through the descriptions given by *Graves, Basedow* and *Addison.* Discovery of the individual hormones and of their chemical structure, however, took place only after the turn of the century. Modern endocrinology no longer considers endocrine diseases as having organo-pathological connections with individual hormone glands, but considers them as being connected with the whole endocrine system. The science of the peripheral endocrine glands and the discovery of the clinical picture of the malign cancroid are considered to be the latest advances of great importance in this field.

Vor 100 Jahren hat *Virchows* Lehre von der Zellularpathologie ihren Siegeszug angetreten, eine Lehre, die bis in unsere Zeit hinein eine unentbehrliche Grundlage des medizinischen Denkens geblieben ist und der pathologischen Anatomie auf Generationen hinaus eine beherrschende Stellung in der Medizin geschaffen hat. *Virchow* hat 1855 von Würzburg aus das neue programmatische Wort „Zellularpathologie" hinausgerufen und es durch den berühmten Satz „Omnis cellula a cellula" ergänzt.

Virchow war ein sehr streitbarer geistiger Kämpfer, der seine neue Lehre in scharfen Kampfschriften gegen die zu seiner Zeit führenden wissenschaftlichen Theorien durchzusetzen verstand. Die vor 100 Jahren herrschenden medizinischen Lehren waren die Neuralpathologie im Sinne von *Cullen und Brown* und die Humoralpathologie, wie sie besonders der große Wiener Pathologe *Rokitansky* vertrat. *Virchow* bekämpfte also aufs schärfste die „Neuristen" und die „Humoralpathologen". Die Lehre der Neuristen griff er mit Hohn als „mythologisch" an, und die offenbaren Mängel der im wesentlichen spekulativen Humoralpathologie deckte er schonungslos auf, wobei er auch *Rokitansky* selbst nicht schonte, dessen großartige Leistung in der beschreibenden pathologischen Anatomie er andererseits ritterlich ehrte, indem er seinen Gegner als „*Linné* der Pathologie" bezeichnete. Die *Rokitanskysche* Krasenlehre unterzog er einer vernichtenden Kritik, die, wie wir heute beurteilen können, im wesentlichen berechtigt war. So konnte *Virchow* am Ende seiner Lebensarbeit annehmen, daß er die Lehre der Neuristen und der Humoralpathologen überwunden hätte.

Die Zellularpathologie war von *Virchow* begründet worden „auf der Zelle als der wahrhaften organischen Einheit, von welcher alle Tätigkeit des Lebens ausgeht". Das bedeutete eine Analyse des Krankheitsgeschehens bis in die kleinsten damals bekannten Elemente, bei der die Einheit des Organismus, die in der Lehre eines *Hippokrates* oder *Paracelsus* vorhanden gewesen war, verlorenging. Neuralpathologie und Humoralpathologie hatten ein einheitliches Prinzip im Krankheitsgeschehen gesucht, freilich mit damals unzureichenden Mitteln.

Es ist bemerkenswert, daß auch der umfassende Geist *Virchows* das Vorliegen eines solchen Prinzips, das dem Geschehen in den einzelnen Zellen übergeordnet ist, nicht übersah. Wir finden bei ihm z. B. folgende Sätze: „Unzweifelhaft besitzt der Körper eine große Zahl von regulatorischen Einrichtungen, welche die Ausgleichung von Störungen möglich machen", oder die geradezu „neuralpathologische" Aussage, „daß in dem gewöhnlichen Gang des menschlichen Lebens die Mehrzahl der Einzelvorgänge im Körper durch Nerveneinwirkungen hervorgerufen und geleitet wird." Wenn er aber gewissermaßen ex cathedra seine Lehre verkündete oder verteidigte, lehnte er die Gedankengänge der Neuristen und der Humoralpathologen kompromißlos ab.

Diese großartige Einseitigkeit der *Virchowschen* Lehre fand schon früh einen Kritiker, der die Lücken derselben erkannte und die weitere Entwicklung fast hellsichtig voraussah. Der Kliniker *Griesinger* schrieb in einer Kritik der „Zellularpathologie", hier sei „die Rolle der Zellen in den Krankheiten gegenüber den Vorgängen, die vom Blut und den Nerven ausgehen, bis zur Einseitigkeit betont".

In den letzten 100 Jahren und noch mehr in den letzten 50 Jahren ist die Grundlage, die *Virchow* mit seiner Zellularpathologie gelegt hatte, nun wirklich durch die Erforschung der Vorgänge, die vom Blut und den Nerven ausgehen, in grundlegender Weise ergänzt worden. Wir sind durch eine **neue Humoralpathologie** bereichert worden, welche besonders auf der Lehre von der inneren Sekretion und auf den Ergebnissen der von *F. Hoppe-Seyler* neu begründeten physiologischen Chemie beruht. Auch die Neuralpathologie hat eine glänzende Wiederauferstehung erfahren, besonders durch die Erforschung des vegetativen Nervensystems, die wir *Langley, L. R. Müller, W. R. Hess* verdanken, um nur einige der bedeutendsten Forscher zu nennen. In den letzten Jahrzehnten ist sogar die moderne Neuralpathologie mit einem Totalitätsanspruch aufgetreten, welche den Totalitätsanspruch der *Virchowschen* Zellularpathologie noch in den Schatten stellt. Wir verweisen etwa auf *Rickers* Relationspathologie, die von einem rein neuralpathologischen Ansatz ausging, den *Ricker* folgendermaßen formulierte: „Am Anfang aller Körpervorgänge steht das Nervensystem" (1924) oder „das Neurologische — die Neurologie — muß das erste Glied der Physiologie wie der Pathologie sein, werden und für alle Zeiten bleiben" (1947). In besonders reiner Form sehen wir die neuralpathologische Lehre in der zeitgenössischen russischen Medizin vor uns, wie sie von *Pawlow* ausgehend und freilich weit über ihn hinausgehend etwa von *Speransky und Bykow* vertreten wird.

Auf diese moderne Neuralpathologie sind wir in anderen Arbeiten eingegangen. Hier wollen wir das andere Gebiet, die moderne Humoralpathologie, und zwar nur in ihrem wichtigen Anteil der **Lehre von der inneren Sekretion** einer kurzen Besprechung unterziehen, also in großen Zügen die Entwicklung dieser Lehre in den letzten 100 Jahren seit der Begründung der Zellularpathologie betrachten.

Als Geburtsjahr der Lehre von der inneren Sekretion kann man wohl das Jahr 1849 bezeichnen. In diesem Jahre stellte der Göttinger Physiologe *Berthold* fest, daß bei Hähnen die Kastration in der schon lange bekannten Weise die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale zum Stillstand bringt, daß aber diese Entwicklung durch Implantation der Hoden unter die Haut wieder in Gang kommt. *Berthold* erkannte, daß diese Wirkung der Hoden „durch deren Einwirkung auf das Blut und dann durch die entsprechende Einwirkung des Blutes auf den Gesamtorganismus bedingt wird". Damit war das Prinzip der inneren Sekretion und gleichzeitig eine klassische Forschungsmethode der Endokrinologie, die Exstirpation der innersekretorischen Drüse, das Studium der Ausfallserscheinungen und der Wirkung der Reimplantation auf die Ausfallserscheinungen entdeckt.

Nun ist freilich festzustellen, daß diese wichtige Erkenntnis sich keineswegs schnell durchsetzte. Die weitere Entwicklung der Lehre von der inneren Sekretion bestand in vielen zunächst isolierten und nicht zur Synthese gelangenden Einzelerkenntnissen, besonders in der Beschreibung klinischer Krankheitsbilder. Einzelne bedeutende Forscherpersönlichkeiten besaßen richtige Vorstellungen. Diese nahmen aber nicht die Form einer geschlossenen Lehre an, die auf das allgemeine medizinische Denken einen wesentlichen Einfluß hätte gewinnen können. Die Zellularpathologie war das Werk eines einzelnen genialen Forschers gewesen, der das gesamte Beobachtungsmaterial in einem großartigen System ordnete. Eine solche überragende Persönlichkeit, welche die sich allmählich anhäufenden Erkenntnisse über die innere Sekretion geordnet und in einer überzeugenden Lehre dargestellt hätte, fehlte.

Wenn man die trotzdem in dieser Zeit gewonnenen grundlegenden Entdeckungen großer Ärzte und Forscher ins Auge faßt, kann man ebenfalls der Lehre von der inneren Sekretion ein Alter von reichlich 100 Jahren zumessen. 1835 hatte *Graves* das klinische Bild der Hyperthyreose beschrieben, welches seitdem im angelsächsischen Schrifttum *Graves*-Disease heißt. 1841 folgte die klassische Beschreibung der Merseburger Trias durch *Basedow*, mit dessen Namen wir im deutschen Sprachbereich die von ihm beschriebene Krankheit benennen. 1855 hat *Addison* seine großartige Beschreibung der Krankheit durch Nebennierenausfall veröffentlicht, die wir heute *Addisonsche* Krankheit nennen. Auch *Claude*

Bernard hat sich in seinen bewundernswerten Experimenten oft an der Grenze zwischen Neuralpathologie und innerer Sekretion bewegt. Er hat bereits vor 100 Jahren Blutzuckerbestimmungen gemacht, den Zuckerstich beschrieben, die Aufrechterhaltung des Milieu interne als Grundlage des Lebens erkannt und damit das humoralpathologische Denken nachhaltig befruchtet. *Claude Bernard* hat auch den Ausdruck „Innere Sekretion" geprägt, indem er 1855 die Gallensekretion als die äußere, die Glykogenbildung als die innere Sekretion der Leber bezeichnete. Dieses Beispiel zeigt freilich, daß sein Begriff „innere Sekretion" mit den Erkenntnissen, die wir heute mit diesem Begriff verbinden, nicht übereinstimmte.

Trotz aller dieser Entdeckungen und Erkenntnisse kam es aber nicht zu einem allgemeinen Durchbruch der Lehre von der inneren Sekretion. Freilich hatte im Jahre 1889 die Mitteilung von *Brown-Séquard,* daß er durch Anwendung von Testesextrakt bei sich eine Verjüngung erzielt hätte, großes Aufsehen erregt und den Gedanken der inneren Sekretion zeitweilig recht aktuell gemacht. Es ist recht interessant, daß dieser wissenschaftliche Anstoß mit dem immer wieder sensationellen Problem der Verjüngung zusammenhing, daß er aber auf der autosuggestiven Selbsttäuschung eines bedeutenden Forschers beruhte, denn die von *Brown-Séquard* benutzten Testesextrakte enthielten nach unseren heutigen Kenntnissen keine hormonalen Wirkstoffe.

Trotz allem entwickelte sich also die Lehre von der inneren Sekretion zunächst nur fast im Verborgenen. Noch etwa um die Jahrhundertwende hatten die meisten führenden Kliniker und Physiologen keine Kenntnis von hormonalen Wirkstoffen, von der Übertragung von Reizen durch solche Wirkstoffe; alle Korrelationen zwischen den Organen versuchte man allein durch nervöse Einflüsse zu erklären. Etwa um 1900 war ein wesentlicher Einfluß der Lehre von der inneren Sekretion auf das allgemeine medizinische Denken noch nicht vorhanden.

Mit der Jahrhundertwende setzte dann eine stürmische Entwicklung ein. In die Jahre 1898 bis 1905 fallen die Arbeiten von *Fürth und Abel,* von *Takamine und Aldrich* sowie von *Stolz und Dakin,* welche das Adrenalin entdeckten, seine chemische Konstitution klärten und es synthetisieren konnten. 1902 beschrieben *Bayliss und Starling* das Sekretin, welches in der Duodenalschleimhaut gebildet wird, auf dem Blutweg das Pankreas erreicht und dieses zur äußeren Sekretion anregt. Sie erkannten hierin ein allgemeines Prinzip und schufen ausgehend von dem Beispiel Sekretin den **Begriff Hormon,** den sie aus dem griechischen Wort ὁρμαω (ich rege an) bildeten. Freilich rechnen wir heute das Sekretin nicht zu den Hormonen im engeren Sinne, denn die echten Hormone sind Wirkstoffe, die von einem bestimmten Organ, einer morphologisch geschlossenen innersekretorischen Drüse gebildet, an das Blut abgegeben werden und hierdurch spezifische Wirkungen an anderen Organen auslösen. Es war aber der Begriff des Hormons geschaffen, der Gedanke, daß in Drüsen, die wir heute als Hormondrüsen bezeichnen, solche Wirkstoffe gebildet würden, bemächtigte sich zahlreicher Forscher und die systematische Erforschung der Hormone setzte ein. Wir kennen alle die gewaltigen Fortschritte auf diesem Gebiet, die zur Darstellung der zahlreichen heute bekannten Hormone führten, die in der Physiologie und in der ärztlichen Praxis von so gewaltiger Bedeutung sind. Wenn man sich vor Augen führt, daß vor kaum mehr als 50 Jahren, um die Jahrhundertwende, von allen diesen Hormonen noch kein einziges bekannt war, so erkennt man die Großartigkeit und die erstaunliche Schnelligkeit des Fortschritts.

Nach diesem kurzen Überblick auf die Gesamtentwicklung der Lehre von der inneren Sekretion wollen wir nun noch in ganz kurzen Zügen die Entwicklung der Kenntnis der einzelnen Hormondrüsen und der mit ihnen zusammenhängenden Krankheiten betrachten. Dabei können wir uns freilich nur auf einzelne besonders wichtige Ergebnisse beschränken, bei denen die Auswahl schwierig ist, denn das Schrifttum über die innere Sekretion ist heute bereits unübersehbar groß. Schon 1922 hat *Biedl* in seinem dreibändigen Werk über die innere Sekretion einen ganzen Band nur für das Literaturverzeichnis gebraucht, und heute würden dafür mehrere Bände nötig sein. Bei der Zusammenstellung der Daten habe ich mich vielfach auf die historischen Angaben im neuen Lehrbuch der Inneren Sekretion von *Labhart* gestützt.

1. Schilddrüse. Daß die Schilddrüse Beziehungen zum Kretinismus hat, war bereits *Paracelsus* bekannt. Nachdem das klinische Bild der Hyperthyreose von *Graves* (1835) und von *Basedow* (1841) beschrieben war, hat *Gull* 1873 demselben das Bild des Myxödems gegenübergestellt, als dessen Ursache *Ord* 1878 eine Schilddrüsenatrophie erkannte. 1883 beschrieb *Kocher* die Kachexia strumipriva und *Moebius* sprach im Jahre 1886 klar den Gedanken aus, daß die *Basedow*sche Krankheit durch eine Schilddrüsenüberfunktion verursacht sei. *Baumann* erkannte 1896 den Jodgehalt der Schilddrüse, *Oswald* isolierte 1899 das Thyreoglobulin, und *Kendall* gelang 1914 die Reindarstellung des Hormons Thyroxin. *Harington* deckte 1926 die Konstitution des Thyroxin auf und konnte es im nächsten Jahr synthetisieren. Ebenfalls 1927 hat *Smith* das thyreotrope Hormon beschrieben und damit die Abhängigkeit der Hormonbildung der Schilddrüse von der Hypophyse festgestellt. 1942 hat *Astwood* strumigene Substanzen analysiert und das Thiouracil in die Behandlung der Hyperthyreose eingeführt. In das gleiche Jahr fällt die Einführung der Radiojodtherapie durch *Hamilton und Lawrence,* und schließlich entdeckten 1952 *Groß und Pitt-Rivers* als zweites wirksames Prinzip der Schilddrüse das Trijodthyronin.

2. Parathyreoidea. Die erste morphologische Beschreibung der Parathyreoideae, der Epithelkörperchen, erfolgte 1860 durch *Virchow.* 1896 berichteten die Italiener *Vassale und Generali,* daß die Entfernung der Epithelkörperchen beim Hunde zur Tetanie führt. Zunächst setzte sich diese Erkenntnis nicht allgemein durch, da man die Tetanie nach Schilddrüsenoperation als Folge der Schilddrüsenentfernung, als strumiprive Tetanie ansah. Erst *Erdheim* hat dem richtigen Gedanken der parathyreopriven Tetanie gegenüber dem Irrtum der strumipriven Tetanie zum Siege verholfen. *Erdheim* vermutete auch schon 1906 Beziehungen der Epithelkörperchen zum Mineralhaushalt. 1903 hatte *Askanazy* eine allgemeine Skeletterkrankung als „progressive Knochenatrophie" beschrieben, bei der er einen Tumor neben der Schilddrüse gefunden hatte, der nach seiner Annahme ein Parathyreoideaadenom sein könnte. 1904 hat *Recklinghausen* das morphologische Bild der Ostitis fibrosa generalisata beschrieben, ohne die Ursache dieser Krankheit aufdecken zu können. *Erdheim* beschrieb weitere Krankheitsbilder von Knochenentkalkungen mit Epithelkörperhypertrophie. Während *Askanazy* vermutet hatte, daß die Überfunktion der Epithelkörper die Ursache der Skeletterkrankung sei, vertrat *Erdheim* die Ansicht, die Epithelkörperhyperplasie sei die Folge der Knochenerkrankung, eine kompensatorische Reaktion des Organismus. Wir wissen heute, daß sowohl die Ansicht *Askanazys* wie diejenige *Erdheims,* die zunächst entgegengesetzt erscheinen, für bestimmte Fälle zu Recht bestehen. Bei der Ostitis fibrosa generalisata ist das Epithelkörperadenom mit Überfunktion eine maßgebende Ursache der Skeletterkrankung, bei manchen anderen Krankheiten mit Knochenentkalkung kommt eine Hyperplasie der Epithelkörperchen als Folge der Mineralstoffstörung zustande. Die praktische Entscheidung des Problems für die Ostitis fibrosa generalisata verdanken wir dem Wiener Chirurgen *Mandl,* der 1926 die erste operative Heilung einer Ostitis fibrosa generalisata durch Exstirpation eines Epithelkörperadenoms erzielen konnte. Diese Operation wird mit Recht als große Tat angesehen, weil die gedanklichen Hintergründe dramatisch waren. *Mandl* hatte zunächst im Glauben an die Richtigkeit der Ansicht *Erdheims,* daß der Epithelkörpertumor beim

Morbus *Recklinghausen* ein kompensatorischer Selbstheilungsvorgang sei, seinem Kranken 4 Epithelkörper implantiert, was zu einer Verschlimmerung der Krankheit führte. Er zog hieraus die umgekehrte Konsequenz, entgegen der *Erdheim*schen Konzeption das vorhandene Epithelkörperadenom zu entfernen, was zur Heilung führte. Die Richtigkeit der Vorstellungen *Askanazys* war durch den therapeutischen Erfolg bewiesen. Theoretisch wurde sie dadurch weiter geklärt, daß 1925 von *Collip* das Epithelkörperhormon, das Parathormon, entdeckt worden war. 1930 konnten *Hoff und Homann* durch große Dosen von Parathormon im Tierversuch schwere allgemeine Skelettentkalkungen mit Spontanfrakturen entsprechend dem klassischen Bild der Ostitis fibrosa generalisata erzielen; unabhängig von uns wurden im selben Jahre gleichartige Ergebnisse von *Jaffé, Bodansky und Blair* in Amerika erzielt. Weiterhin hat sich besonders *Albright* mit seiner Schule um das Problem des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus, die Einflüsse auf den Mineralhaushalt, die Nierenfunktion, die Nephrokalzinose und mancher Fälle von Nierensteinen große Verdienste erworben. Heute wissen wir, daß die parathyreoprive Tetanie und der Morbus *Recklinghausen* sich als die Antipoden der Unterfunktion und Überfunktion der Epithelkörperchen gegenüberstehen.

3. Nebennieren. 1563 hat *Sanctoseverinatus* die „den Nieren aufgelagerten Drüsen" als besonderes Organ beschrieben. 1805 unterschied *Cuvier* Mark und Rinde der Nebennieren. 1855 beschrieb *Addison* das klinische Bild der Nebenniereninsuffizienz. 1856 erkannte *Brown-Séquard,* daß die Nebennieren lebensnotwendig sind. 1926 beschrieben *Smith und Evans* den Einfluß von Hypophysenwirkstoffen auf die Nebennieren. 1932 erfolgte die Beschreibung des Krankheitsbildes der Überfunktion des Hypophysen-Nebennierensystems durch *Cushing.* In den Jahren 1937 bis 1952 wurden die Rindenhormone Corticosteron, Desoxycorticosteron, Cortison und Cortisol von *Reichstein, Kendall und Wintersteiner* entdeckt und synthetisiert. 1942 isolierten *Li und Sayers* das ACTH der Hypophyse. 1948 fand *Hench* die antirheumatische Wirkung des Cortisons. 1953 bis 1955 wurde das Aldosteron durch *Simpson, Wettstein und Reichstein* aufgefunden und synthetisiert. — 1868 wurde von *Fränkel* ein Krankheitsfall mit Blutdruckkrisen und Nebennierentumor beschrieben. 1898 bis 1905 wurde durch *Fürth und Abel, Takamine und Aldrich, Stolz und Dakin* das Adrenalin entdeckt und synthetisiert. 1927 konnte *Mayo* die erste erfolgreiche Phäochromozytomoperation durchführen. 1944 wurde das zweite Hormon des Nebennierenmarks, das Noradrenalin (Arterenol) durch *Holtz, Credner und Kroneberg* entdeckt.

4. Hoden. Die Beziehungen der Hoden zur Sexualität, des Hodenverlustes zum Eunuchoidismus sind seit Jahrhunderten durch die Erfahrungen der Kastration am Menschen und besonders auch in der Tierzucht bekannt. 1677 entdeckte *Leuwenhoek* die Spermatozoen. 1849 begründete *Berthold* die moderne Lehre der inneren Sekretion durch Exstirpation und Reimplantation des Hodens beim Hahn. 1911 stellte *Pézard* einen wirksamen Hodenextrakt dar. 1931 stellte *Butenandt* das Androsteron dar, dessen Konstitution er 1934 aufklären konnte. 1935 konnten *Laqueur, Butenandt, Ružička und Wettstein* das Testosteron darstellen und seine Konstitution aufklären. — 1926 hatte *Smith* die hypophysäre Steuerung der Gonaden nachgewiesen, 1928 *Aschheim und Zondek* gonadotrope Hormone aufgefunden.

5. Ovarien. 1672 beschrieb *Graaf* die heute nach ihm benannten Follikel des Ovariums und erkannte auch bereits das Corpus luteum, dem *Malpighi* 1686 diesen Namen gab. *Albrecht von Haller* beschrieb 1878 die Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum. Der tierexperimentelle Nachweis der hormonalen Wirkung der Ovarien auf die Genitalorgane wurde erst 1900 von *Halban* erbracht, also 50 Jahre später als der klassische Versuch *Bertholds* über die Hormonwirkung der Hoden. 1905 beschrieben *Marchal und Jolly* die Brunsterzeugung von Ovarialextrakten am kastrierten Tier. 1913 bis 1915 beschrieben *R. Meyer und R. Schröder* die morphologischen Beziehungen zwischen Ovarialfunktion und den zyklischen Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut. 1926 bis 1927 bewiesen *Aschheim und Zondek* sowie *Smith* die Abhängigkeit der Ovarien von den gonadotropen Hormonen der Hypophyse. 1929 bis 1934 erfolgte die Isolierung und Reindarstellung der weiblichen Sexualhormone durch *Butenandt, Doisy und Marrian.* 1932 konnte *Kaufmann* bei der kastrierten Frau durch Sexualhormone einen Endometriumzyklus und eine Menstruation hervorrufen.

6. Pankreasinseln. Die Zuckerkrankheit ist den Ärzten schon seit Jahrtausenden bekannt. Der ägyptische Papyrus Ebers (um 1500 v. Chr.) beschreibt die Polyurie, die indischen Veden (6. Jh. v. Chr.) den Honig-Urin, *Aretaeus von Cappadozien* (30—90 n. Chr.) prägte die Bezeichnung „Diabetes", Paracelsus gewann aus dem Urin ein „Salz, welches die Nieren durstig macht". Erst 1815 identifizierte *Chevreul* den Zucker als Glukose. 1849 beschrieb *Claude Bernard* den Zuckerstich und erkannte damit die nervöse Komponente der Zuckerregulation. 1869 entdeckte *Langerhans* die nach ihm benannten Inseln. 1889 beschrieben *von Mering und Minkowski* den Diabetes nach Pankreasexstirpation, 1892 bewies *Minkowski* die innere Sekretion des Pankreas, indem er durch Reimplantation des Pankreas den Diabetes nach Pankreasexstirpation wieder zum Verschwinden brachte. 1908 erzielte *Zuelzer* Besserungen beim Diabetes durch einen Pankreasextrakt, brach aber seine Versuche wegen Schockzuständen ab, die wahrscheinlich hypoglykämische Schocks waren. Das vermutete Hormon bezeichnete *de Meyer* 1909 als Insulin. 1921 stellten *Banting und Best* das Insulin dar. 1924 erkannten *Houssay und Magente* den Einfluß der Hypophyse auf den Zuckerhaushalt. 1927 beschrieb *Wilder* den ersten Fall von Hyperinsulinismus mit Hypoglykämie. Im gleichen Jahr isolierte *F. Blum* das Glukagon der Inseln, dessen Existenz auch besonders von *Bürger* angenommen worden ist. 1936 zeigten *Long und Luckens,* daß der Pankreasdiabetes durch Entfernung der Nebennieren gebessert wird, 1937 beschrieb *Young* den metahypophysären Diabetes. 1943 beschrieben *Dunn und Sheehan* den Alloxandiabetes. Der Fortschritt der letzten Jahre besteht in der peroralen Diabetesbehandlung mit Sulfonamid- und Harnstoffabkömmlingen.

7. Hypophyse: 1543 hat Vesal die Hypophyse anatomisch beschrieben. 1864 gab *Verga* die erste Beschreibung des klinischen Bildes der Akromegalie, 1886 gab *Pierre Marie* der Krankheit den Namen Akromegalie. 1900 erkannte *Benda* als Ursache dieser Krankheit ein eosinophiles Hypophysenadenom. 1909 zeigte *Aschner,* daß die Hypophysektomie beim wachsenden Tier zum Zwergwuchs führt. 1921 erzeugten *Evans und Long* durch Hypophysenextrakt Riesenwuchs. In die Jahre 1926—1928 fällt die Entdeckung von glandotropen Hypophysenhormonen, des gonadotropen Hormons durch *Smith, Aschheim und Zondek,* des thyreotropen Hormons durch *Smith.* 1928 fanden *Stricker und Grueter* das Prolactin, das 1935 eingehend von *Riddle* beschrieben wurde. 1932 beschrieb *Cushing* sein Krankheitsbild mit Überfunktion des Hypophysen-Nebennieren-Systems. 1942 isolierten *Li und Sayers* das ACTH. 1944 isolierten *Li und Evans* das Wachstumshormon der Hypophyse. — Schon 1794 hat *J. P. Frank* den Diabetes insipidus vom Diabetes mellitus unterschieden. 1910 führte *E. Frank* den Diabetes insipidus auf eine Unterfunktion des Hypophysenhinterlappens zurück. 1913 konnte *von den Velden* die Polyurie des Diabetes insipidus durch Hypophysenhinterlappenextrakt beseitigen. Im gleichen Jahre erzeugten *Camus und Roussy* einen Diabetes insipidus durch hypothalamische Schädigung ohne Verletzung der Hypophyse, so daß die Abhängigkeit dieser

Störung sowohl vom Hinterlappen als auch vom Hypothalamus erwiesen war. 1948 wies *Verney* nach, daß die Aktivität des Hypothalamus-Neurohypophysen-Systems, die Abgabe des Adiuretin, von der osmotischen Konzentration des Blutes abhängt. 1953—1955 hat *du Vigneaud* das Vasopressin und Oxytocin isoliert und synthetisiert. Diese Stoffe werden auch im Hypothalamus gebildet und möglicherweise im Hypophysenhinterlappen nur gespeichert. — Die Zusammenhänge zwischen Hypothalamus und Neurohypophyse sind sehr eng, auch zwischen der Adenohypophyse und dem Hypothalamus bestehen funktionelle Zusammenhänge, so daß man von einer funktionellen Einheit des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems sprechen kann. Diese Zusammenhänge zwischen Hypothalamus und Hypophyse sind von großer Wichtigkeit, z. T. noch umstritten und überdies zu verwickelt, um sie in dieser kurzen Übersicht darzustellen. Wir wollen hierzu nur auf die Arbeiten von *Spatz, Scharrer und Bargmann* verweisen.

Damit haben wir die klassischen Drüsen mit innerer Sekretion besprochen. Der Thymus wird heute von den meisten Forschern nicht mehr als innersekretorische Drüse angesehen, es konnten auch keine Thymushormone dargestellt werden. Freilich lassen einige klinische Beobachtungen, z. B. die Myasthenia gravis bei Thymustumoren, immer wieder an eine endokrine Funktion denken. Auch die Epiphyse wird von den meisten Forschern nicht mehr als endokrines Organ angesehen, die Fälle von Pubertas praecox bei Epiphysentumoren werden als Folge des mechanischen Druckes auf das Sexualzentrum im Hypothalamus *(Spatz und Bustamante)* erklärt. Freilich habe ich vor einem Jahr im endokrinologischen Institut Prof. *Parhons* in Bukarest die Arbeitsergebnisse von Prof. *Milcu* und Frau *Milcu* kennengelernt, die eine endokrine Funktion der Epiphyse mit Wirkung auf den Zuckerhaushalt und auf das Wachstum neuerdings wieder wahrscheinlich machen. Die Frage, ob die Epiphyse eine Drüse mit innerer Sekretion ist, scheint mir also noch nicht endgültig entschieden zu sein.

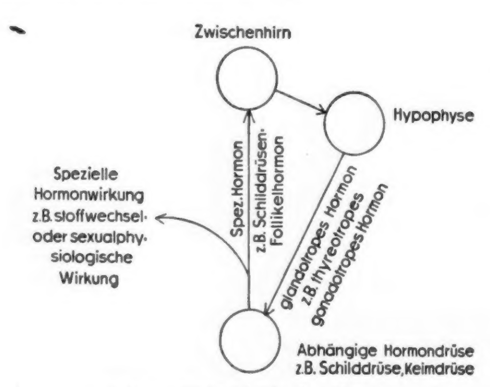


Abb. 1: Funktionskreis der Hormone

Aus der Aufzählung der grundlegenden Einzelfortschritte auf dem Gebiet der inneren Sekretion, die wir bisher gegeben haben, geht die Größe des gesamten Fortschrittes noch nicht genügend hervor. Er ergibt sich erst aus der synthetischen Betrachtung, durch die wir heute das gesamte innersekretorische System gemeinsam mit dem vegetativen Nervensystem als eine funktionelle Einheit ansehen können, dessen Einzelglieder in vielen Wechselwirkungen miteinander verbunden sind. Innerhalb dieser Wechselwirkungen sind sich selbst steuernde **Funktionskreise** abgrenzbar, deren Prinzip wir durch die Abbildung 1 wenigstens kurz andeuten wollen. Das Zwischenhirn-Hypophysen-System ist mit den abhängigen Hormondrüsen zu einem Funktionskreis zusammengeschaltet, in dem durch den Abfall des speziellen Hormons der abhängigen Drüse, z. B. des Schilddrüsenhormons, ein Anstieg des entsprechenden glandotropen Hormons, z. B. des thyreotropen Hormons zustande kommt, durch den Anstieg des speziellen Hormons ein Abfall des zugehörigen glandotropen Hormons, so daß durch die Wechselbeziehungen zwischen glandotropem Hormon und abhängigem Hormon eine stabilisierende Selbststeuerung vorliegt. Eine Störung dieses Systems kann von allen Einzelgliedern des Funktionskreises ausgehen, also von der abhängigen Drüse ebenso wie auch vom Zwischenhirn und der Hypophyse. Bei einer solchen Betrachtungsweise sind die innersekretorischen Krankheitsbilder, etwa die Thyreotoxikose oder auch der Diabetes, nicht mehr einer einzelnen Drüse organpathologisch zugeordnet, etwa der Schilddrüse oder den Pankreasinseln, sondern die Krankheitsbilder sind nur aus der Gesamtheit der Funktionskreise verständlich. Das können wir hier nur durch einzelne Beispiele weiter andeuten.

Die **Thyreotoxikose** kann sowohl von der Schilddrüse als auch von der Hypophyse oder dem Zwischenhirn ausgehen. Auch der **Morbus Cushing** kann von der Hypophyse, der Nebenniere und wahrscheinlich ebenfalls vom Zwischenhirn ausgehen. Eine **Nebenniereninsuffizienz** kann durch eine Zerstörung der Nebennieren entstehen (Morbus *Addison*), aber auch durch den Ausfall des Hypophysenhormons ACTH (Morbus *Simmonds-Sheehan).* Im ersteren Fall führt der Abfall des Nebennierenhormons zu einer Steigerung des glandotropen Hormons (ACTH), im zweiten Fall, der Nebenniereninsuffizienz infolge Hypophysenausfalls, fehlt das ACTH. Da das Melanophorenhormon der Hypophyse sich gleichzeitig mit dem ACTH vermehrt oder verringert, sind die Kranken mit primärem Nebennierenausfall tiefbraun pigmentiert, die Kranken mit hypophysär bedingtem Nebennierenausfall alabasterfarben pigmentarm. Ich habe diese Zusammenhänge vor einem Jahre in einem in München gehaltenen Vortrag genauer dargestellt, der in der Münch. med. Wschr. veröffentlicht wurde (1957, S. 587 und 670). In grundsätzlich der gleichen Weise kann eine **Keimdrüseninsuffizienz** ebenfalls von der Keimdrüse selbst, von der Hypophyse oder vom Zwischenhirn ausgehen. Bei der primären Keimdrüseninsuffizienz kommt es zu einem Anstieg des gonadotropen Hormons, bei einer hypophysär bedingten Keimdrüseninsuffizienz fehlt das gonadotrope Hormon, und durch diesen Unterschied kann man diese Krankheitsbilder klinisch unterscheiden. Ähnliche Korrelationen sind bei allen anderen innersekretorischen Krankheitsbildern in Betracht zu ziehen. Die **Zuckerkrankheit** zum Beispiel sehen wir heute nicht mehr allein als den Folgezustand einer Erkrankung der *Langerhans*schen Inseln an, wir müssen sie als das Bilanzproblem zahlreicher Wechselwirkungen betrachten, bei der unter anderem auch die Hypophyse, die Nebennieren sowie das vegetative Nervensystem mitwirken. Ich habe vor 20 Jahren, als im allgemeinen die Pankreastheorie des Diabetes noch ganz im Vordergrund stand, in der Münch. med. Wschr. (1938) den Diabetes im angedeuteten Sinne als Bilanzproblem des gesamten neurohumoralen Systems in einer Weise beschrieben, die auch heute noch gültig ist. — Diese wenigen Beispiele mögen genügen, um die Fortschritte der modernen Endokrinologie gegenüber der früheren organpathologisch an die einzelnen Drüsen gebundenen Lehre anzudeuten.

Abschließend soll noch kurz auf einen grundsätzlichen Fortschritt in jüngster Zeit hingewiesen werden. Wir erkennen mehr und mehr, daß eine innere Sekretion nicht nur von den klassischen oben aufgeführten Drüsen mit innerer Sekretion ausgeht, sondern daß auch in zahlreiche andere Organe Zellen mit endokriner Wirksamkeit eingebaut sind. Grundlegend für diese neue Erkenntnis ist die These *F. Feyrters* von den „Peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen" geworden (1938, 1952). Hiernach gibt es außer den zentralen kompakten endokrinen Drüsen periphere endokrine Drüsen im Bereich der äußeren und inneren Oberfläche des menschlichen Körpers, die sich aus verstreuten epithelialen Elementen zusammensetzen, die als „Helle Zellen" und in ihrer Gesamtheit als „Helle-Zellen-Organe" zu bezeichnen sind. Die *Langerhans*schen Inseln sind ein gestaltliches Bindeglied zwischen den zentralen kompakten Drüsen etwa von der Art der Schilddrüse und den diffus disseminierten Drüsen im Sinne von *Feyrter*. Die sogenannten Karzinoide des Magen-Darm-Kanals sind neoplastische Entartungen des gastroenteralen Helle-Zellen-Organs.

Am Beispiel der Karzinoide hat nun neuerdings diese Lehre eine eindrucksvolle Bestätigung erfahren. *Feyrter* und *Erspamer* haben seit 20 Jahren unabhängig voneinander die Auffassung vertreten, daß die Karzinoide eine innersekretorische Wirksamkeit haben. Wir wissen heute, daß diese Karzinoide einen biologisch hochaktiven Wirkstoff, das 5-Hydroxytryptamin bilden, das mit dem Serotonin des Blutes *(Rapport, Green und Page)* und dem Enteramin des Gelbe-Zellen-Organs des Darms *(Erspamer)* identisch ist. Durch die reichliche Ausschüttung dieses Hormons, das beim malignen Karzinoid mit Lebermetastasen zustande kommt, entsteht ein inzwischen bereits von einer ganzen Reihe von Autoren beschriebenes wohlcharakterisiertes Krankheitsbild, das wohl als die wichtigste neue Krankheit auf dem Gebiete der inneren Sekretion bezeichnet werden muß. Das maligne Karzinoid ist durch die vermehrte 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung im Harn erkennbar. Klinisch sind gastrointestinale Störungen, anfallsweise auftretende hell- bis purpurrote Hautverfärbungen (flush) an Gesicht und Händen und merkwürdigerweise Endokardschädigungen und Klappenveränderungen am rechten Herzen charakteristisch.

Wir haben auch an unserer Klinik einen typischen Fall dieses neuen Krankheitsbildes beobachtet, klinisch diagnostiziert und den Wirkstoff 5-Hydroxytryptamin sowie die Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure nachweisen können *(Gebauer, Rümelin und Becker)*. Es bestand eine hochgradige Trikuspidalinsuffizienz und Pulmonalstenose infolge Fibrosierung der Klappen- und der Sehnenfäden, die, wie wir auch aus Beobachtungen anderer Autoren wissen, eine Folge des von dem Tumor abgegebenen Wirkstoffes



Abb. 2: Erhebliche Dilatation des rechten Vorhofes mit Trikuspidal-Insuffizienz bei malignem Dünndarmkarzinoid. Endokard, Klappenränder und Sehnenfäden sind durch Fibrosierung verdickt und weißlich verfärbt, die Sehnenfäden teilweise miteinander verwachsen.

sind. Abb. 2 zeigt die Klappenveränderungen an der Trikuspidalis.

Der Hinweis auf dieses erst in den letzten Jahren erforschte Krankheitsbild, welches durch den Wirkstoff der Karzinoide entsteht, scheint uns ein geeigneter Schlußstein für unseren Bericht über die Fortschritte der Lehre von der inneren Sekretion in den letzten 100 Jahren zu sein.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Hoff, Direktor der I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

DK 616.4 (091)

Die Physiologie des Herzens in ihrer Entwicklung in den letzten 100 Jahren

von Hans SCHAEFER

Zusammenfassung: Am Beispiel der Physiologie des Herzens werden die großen Stadien der Entwicklung der modernen naturwissenschaftlichen Medizin kurz geschildert. Um 1850 geht das Zeitalter der Spekulation zu Ende. Die nachfolgenden Entwicklungsphasen sind dadurch charakterisiert, daß die Kenntnis der makroskopisch sichtbaren Phänomene immer lückenloser wird. Der Drang zur vollständigen Darstellung der Natur läßt sich daher immer mehr ohne Zuhilfenahme primitiver anthropomorpher Vorstellungen befriedigen. Die Zeit der Hypothesen, in welchen die Naturerscheinungen zunächst noch durch unbeweisbare Annahmen über die letzten bewegenden Ursachen gedeutet werden müssen, wird nach dem 1. Weltkrieg von der Zeit der Spezialisten abgelöst; es tritt die Erforschung des nur mit optischen und anderen Hilfsmitteln Sicht- und Erfaßbaren in den Vordergrund. Zugleich entwickelt sich eine großartige klinische Anwendung physiologischer Forschung. Alle Fortschritte dürfen nicht darüber täuschen, daß der Nutzeffekt dieser Forschung speziell in der Kardiologie immer kleiner wird. Man trifft in der pathologischen Physiologie des Herzens insbesondere auf den psychischen Faktor des Krankseins, der den technischen Fortschritt in der Bekämpfung der Morbiditäten begrenzt.

Summary: The main stages in the development of modern scientific medicine are briefly demonstrated by the example of the physiology of the heart. In 1850 the era of speculative science was drawing to its close. The subsequent phases of development were characterized by the fact that the knowledge of macroscopically visible phenomena became more and more complete. The impetus towards a full representation of the forces of nature could be therefore more and more appeased without the aid of primitive anthropomorphic conceptions. The era of hypotheses, during which phenomena of nature had to be expounded by undemonstrable assumption of the causes, was succeeded after world war I by the epoch of the specialists. Then began research on subjects which could be comprehended only by optical or other auxiliary means. Simultaneously, the magnificent clinical employment of the results of physiological investigations began. However, inspite of all these advances, we must realize that the effective usefulness of these investigations, especially in cardiology, became less. In the pathological physiology of the heart the psychic aspect of the disease becomes more prominent and limits the technical advances in the combatting of morbidities.

Die Entwicklung der naturwissenschaftlichen Medizin (und in gewissem Umfang auch der Klinik) läßt gerade in den letzten 100 Jahren mehrere Stadien erkennen, deren Phänomenologie und genauere Analyse uns sehr tiefe Einblicke in den naturwissenschaftlichen Untergrund der Medizin gestatten. Es soll daher in diesem Aufsatz versucht werden, das Grundsätzliche an dem zufälligen Beispiel der physiologischen Kardiologie zu erläutern. Das Beispiel ist aus zwei Gründen für ein solches Vorhaben besonders geeignet. Erstens ist die Kardiologie ein durch die Entwicklung der physikalischen Meßtechnik besonders stark geförderter Zweig der Physiologie; an ihm ist also die naturwissenschaftliche Seite der Medizingeschichte besonders schön zu demonstrieren. Zweitens aber ist die Kardiologie ein Teilgebiet der Physiologie, das klinische Anwendungen in besonders hohem Ausmaß aufweist, zudem in großer Eindringlichkeit gerade auch eine weit-

reichende psychosomatische Problematik zeigt. So werden wir mit Recht einige interessante Einblicke in das Wesen moderner Medizin erwarten dürfen.

1. Das Ende des Zeitalters der Spekulation

Die Mitte des vorigen Jahrhunderts, deren wissenschaftlicher Standard am besten aus den zeitgenössischen Lehr- und Handbüchern abzulesen ist, zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß die Beobachtung als Grundlage wissenschaftlicher Aussagen die Oberhand gewinnt. Diese Entwicklung in das, was wir das Zeitalter der Empirie nennen könnten, war seit der Jahrhundertwende durch die Erfolge der klassischen Naturwissenschaften vorbereitet worden. In der Physik war die Elektrizitätslehre in vollem Aufblühen, die Grundlagen der Mechanik abgeschlossen, die Optik durch die Entdeckung der Polarisation und in deren Gefolge des Durchbruchs der Wellenlehre des Lichtes ebenfalls in rasendem Fortschritt. *Wöhler* hatte 1824 den Harnstoff synthetisiert; *Liebig* (geb. 1803), mit 21 Jahren Professor in Gießen, entfaltete dort seine bahnbrechende Tätigkeit einer wirtschaftlichen Anwendung chemischer Forschungsergebnisse. *Kékulé* hatte 1865 die geniale Intuition von der Struktur des Benzolrings und eröffnete damit der organischen Chemie weite neue Gebiete. Eine so auf Messung und Beobachtung ausgerichtete Naturwissenschaft konnte die neben ihr wachsende Physiologie nicht unbeeinflußt lassen. Während das 18. Jahrhundert noch eine Physiologie aufweist, deren spekulativer Charakter ganz offenbar ist, ändert sich das nun rasch und gründlich. Die bekannten fünfbändigen „Praelectiones academicae" des *Hermann Boerhaave,* in Turin 1742 gedruckt, schildern die Funktion des Herzens noch ganz in einer grobanatomischen Vorstellungswelt. Alles, was das Morphologische überschreitet, ist in der Kausalanalyse des reinen Menschenverstandes, der von naturwissenschaftlichen Erklärungsprinzipien noch nichts gehört hat, erläutert. Warum das Herz beispielsweise nicht im Gravitationszentrum liege, sondern mehr kopfwärts, wird ebenso schlagend wie einsichtig damit begründet, daß das Herz dem so lebenswichtigen Gehirn besonders nah sein muß, wie denn auch (sic!) die klugen Lebewesen (Mensch und Elephant) bekanntlich einen kurzen Hals hätten (1, 390). Doch wird immerhin schon auf Phänomene geschaut, anders als bei *Aristoteles* und *Galen,* die anscheinend gelegentlich keine Augen im Kopfe hatten. Daß die Herznerven die Herzbewegung machen, gilt analogiter der Muskelbewegung für gewiß. Doch etwas anderes müsse noch im Spiele sein, da auch das isolierte Herz noch schlage (1, 405).

Wir tun gut daran, uns diesen oft recht albern erscheinenden Darstellungen gegenüber nicht auf ein hohes Roß zu setzen. Es ist vielmehr zu beobachten, daß ein ganz gleichartiges Verhaltensmuster die naturwissenschaftlich denkenden Mediziner zu allen Zeiten zu ihren Aussagen bewegt hat. Wenn es gestattet ist, in einer Metapher auszudrücken was ich meine: das Meßbare an der Natur ist erst nach und nach entdeckt worden. Der Mensch aber hat immer das Bedürfnis, sich ein geschlossenes System der Naturbeschreibung anzufertigen. Er geht also mit den Fakten so um wie der Archäologe mit den Scherben eines antiken Kunstwerks. Sind nur wenige Splitter einer Statue erhalten, so ist es schwer, aus ihnen ein richtiges Urbild zu rekonstruieren. Also macht man ein Modell, welches der Einbildungskraft des Modelleurs mehr entsprechen muß als dem imaginären Urbild. Was Wunder, wenn man nach 200 Jahren eine gut erhaltene Kopie entdeckt und bemerkt, jene erste Rekonstruktion sei mehr eine Mißbildung als eine Nachbildung gewesen. Theorien sind so gut wie die Fakten, anhand derer sie gewonnen wurden. Fakten aber gab es fast nur durch die makroskopische Beobachtung des Lebenden und Sektion des Toten. Erst die systematische Variation der Beobachtungsbedingungen durch das Experiment erschloß eine neue Stufe physiologischer Erkenntnis, das Zeitalter der Bilder, die anhand von Erkenntnissplittern modelliert waren, sachte beendend.

2. Das Zeitalter der Hypothesen

Die neue Ära einer naturwissenschaftlichen Physiologie beginnt mit *Johannes Müller* (1801—1858). Was dieser so jung verstorbene Rheinländer für sein Fach getan hat, gewahrt jeder, der sein „Handbuch der Physiologie" liest, das in zwei Bänden 1834 und 1837 erschien, einen Ton in das Fach hineintragend, der bis dahin in dieser Präzision nicht möglich war.

Die Naturwissenschaft in der Physiologie hat enorme Fortschritte gemacht; das pro und contra wird diskutierbar, da zahlreiche, sich oft in Faktum oder Deutung widersprechende Arbeiten erschienen sind. Die Scherben des Wissens reichen aus, ein Bild des lebenden Organismus mit einem Grade der Vollkommenheit zu entwerfen, daß naturwissenschaftlich anmutende Hypothesen möglich werden, deren Vorläufigkeit der Autor erkennt und die er getrost dem Urteil späterer Experimente überantwortet. Es ist alles in der Theorie in Fluß gekommen, aber *J. Müller* hat das auch bemerkt. Es wird zugegeben, daß man über die Natur des Herzschlages noch nichts Sicheres weiß; daß er in seiner normalen Kraft nur vom Sympathikus induziert sein könne, daß es keinesfalls so ist, wie noch *Albrecht von Haller* in seinem Lehrbuch behauptet hatte (1757—1766), daß das einströmende Blut den Reiz für den Herzschlag abgebe. *Müllers* Darstellung ist irrig, aber sie ist modern in dem Sinn, daß aus Beobachtung und Experiment erschlossen wird, was man vermuten, was man sicher als falsch beiseite schieben kann. In diesem Sinn enthält sein Lehrbuch selbst vom heutigen Standpunkt nicht allzuviel grundsätzlich Falsches.

Mit *Carl Ludwig* (1816—1895) tritt dann aber ein Geist in die Physiologie ein, der abermals etwas ganz Neues bringt: die quantitativ vorgehende physikalische Messung. Während in *Müllers* Lehrbuch kaum eine Zahl und keine einzige Kurve zu finden ist, treten in *Ludwigs* Lehrbuch (1852 und 1856) bildliche Darstellungen funktioneller Zusammenhänge auf: es werden die bei der Herztätigkeit auftretenden Kräfte beschrieben, die zeitlichen Veränderungen der Drucke erfaßt, die Geschwindigkeiten der Blutströmung berechnet usw. Es beginnt das Zeitalter der Quantifizierung, das schließlich in der Methode des Herzkatheters, der Blutgasanalyse und der Berechnung von Herzarbeit, Minutenvolum und Nutzeffekt endet. Es ist m. E. zu wenig gewürdigt worden, welchen Fortschritt *Ludwig* nur schon durch diese Art der Darstellung in die Physiologie gebracht hat. Mit seinen Freunden *E. Brücke, H. v. Helmholtz* und *E. du Bois-Reymond* inaugurierte er die physikalische Ära der Physiologie. Es ist sicher dem modernen Historiker der Physiologie, *K. E. Rothschuh,* beizupflichten, wenn vor der Überschätzung des Lebenswerkes *Joh. Müllers* gewarnt und betont wird, daß erst *C. Ludwig* die moderne Physiologie begründet hat. Der Sprung vom Lehrbuch des einen zu dem des anderen ist enorm. Es ist kein Zufall, daß *C. Ludwig* über 200 Schüler in aller Welt besaß und fast jeder Physiologe, der etwas auf sich hielt, bei *Ludwig* in Leipzig gewesen sein mußte. Fast alle Kardiologen von Rang haben bei ihm gelernt, so *Ad. Fick* (1829—1901), der das nach ihm benannte Prinzip zur Messung des Minutenvolumens entdeckte und vielleicht sein bedeutendster Schüler war. So *Otto Frank* und zahlreiche Ausländer, unter ihnen *Waller, Tigerstedt, Dogiel, Bowditch, Gaskell* und *Cyon.* Eine solche Schülerschar trug die messende Physiologie in alle Welt hinaus. Es ist wohl nicht ganz falsch, wenn man vermutet, daß es diese internationale Wirksamkeit *Ludwigs* war, die in erster Linie der deutschen Physiologie die große Achtung in aller Welt verschaffte, die sie bis 1914 besaß; daß er aber auch den Keim zu jenen großen ausländischen Schulen legen half, die seinen Geist fortentwickelten und schon in wenigen Jahrzehnten dazu führten, daß mindestens England und die USA eine der deutschen mindestens gleichwertige Physiologie hervorbrachten. In der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts beginnt die Medizin erst wirklich international zu werden, zumal gegen Ende des Jahrhunderts die amerikanische Physiologie glanzvoll beginnt, um in wenigen Jahrzehnten die Führung in der

ganzen Welt an sich zu reißen. Wie bald schon die Engländer in den theoretischen Wissenschaften der Medizin führend wurden, beweist, daß das erste wirklich moderne Lehrbuch der Physiologie, das von *Schäfer,* ein englisches war.

Der nun erreichte Standard einer physikalisch fundierten Kardiologie erhöht sich von Jahrzehnt zu Jahrzehnt. 1856 wird zum erstenmal das EKG von *Köllicker* und *Müller* einwandfrei beobachtet, 1887 zum erstenmal beim Menschen von *Augustus Waller* (1856—1922) abgeleitet. *Vierordt* beschreibt 1854 die Pulsregistrierung, *Marey* 1860 seine berühmte Kapsel und gibt 1881 die erste Monographie über den Kreislauf heraus. Die Lehre von der autonomen nervösen Innervation des Herzens erhält durch *Gaskell* (1847—1914) und *Langley* (1852—1925) ihre moderne Gestalt. *Dogiel* beschreibt 1898 sensible Rezeptoren im Herzen, deren Impulse erst 50 Jahre später an reinen Herznerven registriert wurden. Dann kam *Robert Tigerstedt* (1853—1923), ein auf breiter Basis arbeitender, unermüdlicher Gelehrter und Kompilator, der das zweite, nun schon vierbändige Buch über den Kreislauf schreibt (1921/23) und damit dies Gebiet weitesten Kreisen, insbesondere der Klinik, nahebringt.

In all den Jahren ist die Kardiologie stetig, doch eigentlich ohne sprunghaft die Kenntnis vorwärtstreibende Entdeckungen gewachsen. Sie bleibt noch eine akademische Disziplin; ihre Anwendung in der Klinik ist nicht sehr bedeutend. Die Registrierung der Pulse erwies sich als zeitraubend und schwierig. Von allen graphischen Methoden hat sich eigentlich nur das EKG überall eingeführt, nachdem *Einthoven* (1860—1927) im Jahre 1903 das Saitengalvanometer erfand, eine Tat, die ihm 1924 den Nobelpreis erbrachte. Sinus, *His*sches Bündel und Erregungsausbreitung wurden 1906 bzw. 1893 entdeckt und ihre Funktion beschrieben, und nachdem *Otto Frank* (1865—1944) die mechanischen Grundgesetze des Herzens entdeckt und *Starling* (1918) sein berühmtes „Gesetz der Herzarbeit" entwickelt hatte, war die Kardiologie ein fest umrissenes Gebiet der Physiologie geworden. In ihm war die Summe der bekannten Tatsachen nunmehr so groß, daß man die meisten Hypothesen, die man bis dahin zu formulieren gezwungen war, durch wohlbegründete Theorien zu ersetzen vermochte. Weder an den Prinzipien der Automatie des Herzens noch der Herzmechanik hat sich seit 1914 Wesentliches geändert. Was sich verfeinert hat, ist unsere Kenntnis von den „mikroskopischen" Prozessen, worunter wir alles das verstehen wollen, was schon als Phänomen dem bloßen Auge nicht zugänglich ist. Daneben ist natürlich später mancher Fortschritt bezüglich der Gültigkeit gefundener Gesetze, der Grenzen ihrer Anwendbarkeit gelungen. Das beste Beispiel ist das *Starling*sche Gesetz, von dem wir heute wissen, daß es ebenso wie das *Frank*sche Diagramm nur am insuffizienten Herzen eine d o m i n i e r e n d e Rolle spielt, während das in situ schlagende Herz Einfluß und Ausfluß nicht über steigende Venendrucke aneinander anpaßt, sondern wahrscheinlich einen aktiven Sog ausübt.

3. Die Zeit der Spezialisten

Die Periode, die nach dem 1. Weltkrieg beginnt, ist durch zweierlei ausgezeichnet: durch eine wachsende Infiltrierung der Klinik mit physiologischen Ergebnissen und Theorien, eine Infiltrierung, welche schließlich dazu führte, daß insbesondere im anglo-amerikanischen Raum die Kliniken eigene physiologische Abteilungen errichteten, in denen nunmehr ein erheblicher Teil, insbesondere auch der kardiologischen Arbeit erfolgt. Nicht nur das EKG tritt seinen Siegeszug durch die Welt an, der ihm zu dem Ruhme verhilft, die problematischste Technik der Medizin geworden zu sein. Das zweite Kennzeichen dieser Zeit ist die Ausdehnung unserer Kenntnis auf das Gebiet des Mikroskopischen. Ein gutes Beispiel für das, was wir meinen, ist die Theorie der Herzautomatie. Es stand 1920 längst fest, daß der Herzschlag im Sinus auch ohne Hilfe von Nerven entstünde. Der Streit zwischen einer „myogenen" und einer „neurogenen" Theorie lebte nur noch in einigen Lehrbüchern weiter. Dennoch war es unbekannt, welche Kräfte den Sinus zum Schlag bewegen. Die „Automatin"-Hypothese postulierte einen unbekannten Stoff, der sich als Kalium herausstellte; doch die Elektrophysiologie drang immer weiter vor. Es gelang *Rijlant,* langsame Depolarisationen zu entdecken, die offenbar ein elektrisches Äquivalent der Erregungsauslösung am Sinus waren (1931). Erst in den letzten Jahren ist dann durch Insertion von Mikroelektroden in den Sinus der elektrische Vorgang genau bekannt geworden. Auf mikroskopischer Ebene hat sich eine vorläufige Lösung des Problems gefunden. Die endgültige Lösung kann jetzt nur mehr in der Hand des Biochemikers liegen, der die Membranvorgänge, deren Folge die elektrischen Prozesse sind, chemisch zu analysieren hätte.

Es zeigt sich also, daß in der Zeit zwischen den großen Kriegen das, was mit dem Auge zu sehen ist, so weit erklärt werden konnte, als man mit makroskopischen Modellen überhaupt erklären kann. Der Herzschlag ist „autonom" ausgelöst, die Mechanik des Herzens ist vollständig beschreibbar usw. Jeder weitere Fortschritt mußte die Basis des Grobanschaulichen verlassen. Und schließlich hat in den letzten Jahren die Physiologie immer häufiger die Ebene des Submikroskopischen erreicht: es wird z. B. die Elektronenmikroskopie zu einer Methode der Erforschung von Struktur und Leistung der Myokardfaser, insbesondere auch bei der Dekompensation. Eine Phase wissenschaftlicher Analyse, in der der Blick mit unseren Augen nichts mehr trifft, was mit Modellen der sichtbaren Welt nicht erklärt werden kann, wo das Unerklärliche nur noch im Bereiche des nicht mehr Sichtbaren liegt, eine solche Phase bedarf keiner wissenschaftlichen Hypothesen mehr. Die Scherben sind alle aufgefunden, aus denen das sichtbare Bild zusammengesetzt wird. Es fehlt uns die Feinstruktur der Scherben. Doch diese braucht man nicht, um das Bild vollständig zu haben. Der elementare Drang nach bildhaft vollständiger Darstellung der Naturereignisse ist befriedigt. Der Rest, den wir „noch" nicht wissen, beunruhigt uns nicht, insofern, als wir keine ergänzenden Hypothesen mehr zu ersinnen innerlich gezwungen sind. Wir lassen diese Art Unkenntnis aus dem Bereich des „Unsichtbaren" gelassen auf sich beruhen, überweisen sie sozusagen der kommenden Generation. Mat hat diesen Zwang zur Hypothesenbildung wohl nie so richtig an seinen Platz gerückt: daß er ein Zwang zum anschaulichen Bilde war und von uns weicht, wenn die nicht mehr anschaubaren Eigenschaften der Materie, aus denen das Bild besteht, Gegenstand der Forschung geworden sind.

Die Konsequenzen liegen auf der Hand: unsere Zeit ersinnt keine Hypothesen mehr, weil sie das Wissen bis zur Möglichkeit geschlossener Bilder ausgedehnt hat. Was nun kommt, ist eine oder mehrere Größenordnungen komplizierter, um so mehr, als wir uns von der Basis aller Erkenntnisse, dem direkten Sinneseindruck, durch Vervollkommnung unserer Meßmethoden entfernen. Das Komplizierte ist nur noch dem Spezialisten zugänglich. Die Zahl derer, welche eine Sache verstehen, wird kleiner und kleiner, trotz wachsender Gesamtzahl aller Forscher. Wer sich dem Schritt in diese Welt der „schwierigen Dimensionen" nicht mehr gewachsen fühlt, weicht in der Anwendung des Erarbeiteten aus oder treibt Forschung auf der nächst niederen Ebene dort, wo solche Forschung noch sinnvoll ist. Angewandte und klinische Physiologie entwickeln sich in dieser Richtung an der Biophysik vorbei und in eine auch dem Nichtphysiker noch zugängliche Welt. Man kann noch Empirie des EKG, nicht aber mehr Grundlagenforschung treiben, ohne ein halber Mathematiker zu sein. Man kann Herzkatheter einführen und in schwieriger operativer Methode Neuland erobern, wie es uns die Nobelpreisträger von 1956 gezeigt haben. Man kann künstliche Kreisläufe und Nieren ersinnen und Herzfehler operieren, synthetische Kunststoffe als Deckmaterial in das Herz einführen (vorerst nur beim Tier!) und die Schäden, die durch Eintritt des Kammerflimmerns gesetzt werden, durch elektrische Defibrillatoren beseitigen. Man treibt eine an-

gewandte Forschung so gigantischen Stils, daß nur noch die Geldmittel großer Kliniken ausreichen, sie zu betreiben. Noch sind wir in einem rasenden technischen Fortschritt begriffen, der vielen von uns die Augen zu blenden scheint, daß sie nicht mehr die mahnenden Symptome einer Grenzsituation erkennen: der Fortschritt der Erkenntnis (nicht der technischen Perfektion!) wird immer langsamer und immer teurer, immer weniger kontrollierbar und verständlich. Niemand hat mehr einen Überblick, die Zeitschriften schießen aus dem Boden. Das „American Heart Journal" erscheint 1925, nachdem „Heart" in England seit 1909, die „Archieves des Maladies du Coeur et des Vaisseaux" seit 1908, die Zeitschrift für Kreislaufforschung mit ihrem Vorläufer seit 1910 erschienen. Doch wieviel neue Zeitschriften aus dem Gebiet des Kreislaufs sind inzwischen da! Ich schätze ihre Zahl auf mindestens 30 in aller Welt, wenn man Gebiete, wie Angiologie, Blut, Blutgruppen usw. einbezieht. Sogar für Bluteiweiße gibt es neuerdings ein eigenes Journal! Der Zerfall der Wissenschaft, die babylonische Sprachverwirrung, ist in vollem Fortschritt, und niemand weiß mehr, wem das alles zugutekommt, da die Krankenhäuser nicht leerer, die Menschen nicht glücklicher werden. Die viel zu simple These, daß unsere Lebensdauer das beste Zeichen des Erfolgs dieser Wissenschaft sei, ist allein schon damit zu widerlegen, daß die mittlere Lebenserwartung nun seit Jahren nicht mehr steigt, abgesehen davon, daß sie nur durch einige wenige Erkenntnisse, auch durch soziale Faktoren, so hochgeschraubt wurde. *Semmelweis* und die Asepsis, die Seuchenbekämpfung und das Penicillin waren die wesentlichen Marksteine. Die Forschung der Lipoproteine stellt dagegen mit unnützem Aufwand die einfache Tatsache fest, daß das gute Essen eine bemerkenswert häufige Todesursache ist. Die Kreislaufkrankheiten rücken an die erste Stelle, obgleich nirgends so emsig geforscht wird, wie hier.

Es ist kein Zufall, daß ich es vermieden habe, Namen aus jüngster Zeit zu nennen. Die Zahl auch der hervorragend Begabten ist so groß, daß wenige Spitzen nicht mehr aus dieser Zahl hervorragen. Wissenschaft ist eine Massenerscheinung geworden. Dies Phänomen beruht natürlich auf der Tatsache, daß die Begabungen auch für sehr qualifizierte spezialistische Forschungsarbeit gar nicht so selten sind wie man oft meint. Seltenheitswert haben auch heute dagegen die bedeutenden Persönlichkeiten mit hohen menschlichen Qualitäten, so wie sie in den Spitzengremien der Forschungsorganisationen zu finden sind, oder unter den überragenden Ärzten. Uns alle aber beschleicht Unbehagen, wenn wir die Diskrepanz zwischen dem wissenschaftlichen Aufwand, dem klinischen Fortschritt und der Morbidität an Kreislaufkrankheiten bedenken. Wir spüren, daß hier die Naturwissenschaft an eine Grenze stößt, beinahe mit Händen zu tasten: an die Grenze einer nicht mit Physik aufzuhellenden Sphäre des Menschen, die nur noch mit seelenähnlichen Begriffen beschrieben, mit anderen als naturwissenschaftlichen Techniken verbessert werden kann. Möchten wir von dieser Erkenntnis stärker erschüttert werden, als wir es sind. Ein neues Zeitalter der Medizin kündigt sich schon durch die ersten Stürme an.

Schrifttum: A. Geschichtliche Darstellungen. 1. Some Founders of Physiology. 20. internat. physiol. Congress Brüssel. Washington (1956). 2. Franklin, K. J.: A short History of Physiology. London (1933). — 3. Rothschuh, K. E.: Geschichte der Physiologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953). — 4. Rothschuh, K. E.: Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme in Tabellenform. München und Berlin (1952). — 5. Medical Research. A Midcentury Survey. The American Foundation. Little, Brown a. Co., Boston u. Toronto (1955). — B. Klassische Lehrbücher und Standardwerke seit 1840. 6. Müller, Joh.: Handbuch der Physiologie des Menschen. Koblenz 1834 u. 1837. — 7. Wagner, R.: Handwörterbuch der Physiologie. 2. Bd. Kapitel „Herztätigkeit", Braunschweig (1844). — 8. Ludwig, C.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Heidelberg (1852). — 9. Funke, O.: Lehrbuch der Physiologie. Leipzig (1855, 1857). — 10. Fick, A.: Compendium der Physiologie des Menschen. Wien (1860). — 11. Brücke, E.: Vorlesungen über Physiologie. Wien (1875). — 12. Hermann, L.: Handbuch der Physiologie. 4. Bd., 1. Teil. Leipzig (1880). — 13. Marey, E. J.: La circulation du sang á l'état physiologique. Paris (1881). — 14. Foster, M.: Lehrbuch der Physiologie. Heidelberg (1881). — 15. Tigerstedt, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig (1897). — 16. Schaefer, E. A.: Text-Book of Physiology. Edinburgh u. London (1898 u. 1900). — 17. Luciani, L.: Physiologie des Menschen. Jena (1905). — 18. Nagel, W.: Handbuch der Physiologie des Menschen. 1. Bd. Braunschweig (1909). — 19. Tigerstedt, R.: Physiologie des Kreislaufs. Berlin u. Leipzig (1921—1923).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Schaefer, Direktor des Physiolog. Univ.-Instituts, Heidelberg, Akademiestraße 3.

DK 612.12 (091)

Die Entwicklung der diagnostisch-therapeutischen Medizin in den letzten 100 Jahren und das Problem der durch sie entstandenen Kluft zwischen Praxis und Klinik

von W. BOLT und H. VALENTIN

Zusammenfassung: Mit dem Einbruch der Naturwissenschaft in die Medizin, mit der Einführung exakter körperlicher Untersuchung durch Perkussion und Auskultation wurden die entscheidenden Fortschritte der modernen Medizin angebahnt. Wissenschaftliche Physiologie, Bakteriologie und Pathophysiologie, Ausbau von Hilfsmethoden, wie Röntgenologie, Elektrokardiographie und Laboratorium ermöglichten weitere Fortschritte der Diagnostik, an denen schließlich auch Funktionsprüfungen Anteil nahmen. Einen ähnlichen Aufstieg erlebte auch die Therapie durch die Entwicklung der Chemie und ihre Anwendung auf die Pharmazeutik, durch die Entdeckung von Hormonen und Vitaminen und Gewinnung von Seren bis zur Herstellung der modernen Chemotherapeutik. Trotzdem bleibt die Medizin eine Verbindung von Wissenschaft, Beobachtung und Experiment mit ärztlicher Kunst. Die hippokratische Einstellung des Arztes am Krankenbett sollte nicht von der Technik überwuchert werden und weiterhin ein Vertrauensverhältnis zum Kranken ermöglichen. Wesentlich ist es, daß unumgänglich Notwendige und Optimale an Untersuchungsverfahren und Therapeutika in jedem Falle auszuwählen. Der praktische Arzt wird nach wie vor mit verhältnismäßig einfachen Mitteln eine Diagnose stellen und die etwaige Indikation für Spezialuntersuchungen in den zuständigen Kliniken und Instituten angeben. Wenn er dabei auch die persönliche Verbindung mit diesen Instanzen pflegt, wird zu diesen keine Kluft entstehen können, die sich nicht überbrücken ließe.

Summary: Decisive advances in modern medicine began with the introduction of science into medicine and with the introduction of accurate examination methods, such as percussion and auscultation. Further advances in diagnostics were rendered possible by scientific physiology, bacteriology, pathophysiology, and the development of auxiliary methods, such as roentgenology, electrocardiography, laboratory, and finally, functional tests. Therapy made similar advances by the development of chemistry and its employment in pharmaceutics, by the discovery of hormones and vitamins, and the production of sera, and also by the production of modern chemotherapeutics. All the same, medicine remains a conjunction of science, observation, and experiment with medical skill. The Hippocratic conception of the doctor at the bedside should not be replaced by technique, and a condition of confidence between doctor and patient should be maintained. In every individual case it is important to select everything which is necessary and optimal in the way of examination methods and therapeutics. The general practitioner will, as he has always done, be able to establish the diagnosis with relatively simple measures and give the indication for special examinations in clinics and institutes.

Als Mitarbeiter einer großstädtischen Medizinischen Universitätsklinik, welche besonderes Gewicht auf den ärztlich-persönlichen Kontakt mit dem Patienten legt, und doch als naturwissenschaftlich ausgerichtet gilt, kommen wir gerne der Aufforderung der Schriftleitung nach, über die Entwicklung der diagnostisch-therapeutischen Medizin in den letzten 100 Jahren zu berichten und zum Problem der durch sie entstandenen Kluft zwischen Praxis und Klinik Stellung zu nehmen. Diese Aufforderung gibt uns gleichzeitig einen willkommenen Anlaß, ein wenig Abstand von der Alltagsarbeit zu gewinnen, um die **Situation von Medizin, Arzt und Patient in der modernen Welt** zu überdenken.

Die Medizin hat ein Doppelgesicht: ein unveränderliches, unwandelbares und ein veränderliches, wandelbares Antlitz. Ersteres ist insbesondere bestimmt durch den Geist des Hippokratischen Eides und dann durch die einfache ärztliche Beobachtung und Untersuchung sowie das Bemühen zu heilen. Alle anderen heute so wichtigen Bestandteile der Medizin sind im Laufe der Zeit immer wieder Wandlungen unterworfen gewesen und haben sich als veränderlich erwiesen. Damit ist aber auch die aktuelle Frage „der Medizin als Wissenschaft" aufgeworfen. In ihrem hier interessierenden praktisch-klinischen Teil kann und muß sie oft mehr sein, nämlich unmittelbar tätige Hilfe am kranken Menschen. Als Wissenschaft sind der Medizin in diesem ureigensten, aber heute auch schon speziellen Sektor spürbare Grenzen gesetzt, denn alle Naturwissenschaften bauen sehr wesentlich auf dem Experiment auf, und dies ist am Menschen nur bedingt möglich. Die Hauptcharakteristika des Experimentes, wie die Willkürlichkeit des Eingriffes, die Reproduzierbarkeit unter gleichen Bedingungen, die Variierbarkeit und der Vergleich zwischen verschiedenen Untersuchungen, deuten schon die erheblich einschränkenden Bedingungen an. Trotzdem sind auch in der diagnostisch und der therapeutisch orientierten Forschung große Erfolge zu verzeichnen (vgl. *v. Behring; Ehrlich; Banting und Macleod; Minot, Murphy und Whipple; Domagk; Fleming, Chain und Florey; Hench, Kendall und Reichstein; Waksman).*

Welche Entwicklung hat die Medizin und insbesondere die diagnostisch-therapeutische Technik in den letzten 100 Jahren durchlaufen?

Zunächst mag hier die Abtrennung der Spezial- oder **Sonderdisziplinen der Heilkunde** Erwähnung finden. In diesem Zusammenhang müßten viele Ärzte genannt werden, welche bahnbrechend auf den einzelnen Gebieten wirkten. Auch zahlreiche spezielle Untersuchungsverfahren wären aufzuführen, die zur Gliederung beigetragen haben. Dies kann und soll aber hier nicht unsere Aufgabe sein. Es sei auf die „Geschichte der Medizin" (Band 2, zweite Hälfte) von *P. Diepgen* verwiesen.

Bei der Betrachtung der **modernen praktisch-klinischen Medizin** geht man im allgemeinen von der Erfindung der Perkussion durch *Auenbrugger* („Inventum novum ex percussione thoracis", Wien 1761) und der Erfindung und Anwendung des Stethoskops durch *Laënnec* im Jahre 1816 aus. Diese Epoche gilt als eine der großen in der Geschichte der Medizin und als Anfang der modernen Heilkunde mit systematischer körperlicher Untersuchung des Kranken. Diese Technik in Verbindung mit der viel älteren Beobachtung am Krankenbett führte dann zu entscheidenden Erfolgen *(Corvisart, Piorry, Skoda, Wintrich u. a.).* Eine schnell wachsende Zahl von Krankheitsbildern und Syndromen konnte abgegrenzt und identifiziert werden. Pathologische Anatomie und Klinik ergänzten sich in idealer Weise und führten zu einer Ausweitung der allgemeinen und speziellen Krankheitslehre. Beschreibungen und Klassifizierungen sind auch heute oft noch aktuell und lesenswert.

Um die Mitte des 19. Jahrhunderts entstand dann die sog. physiologische oder **wissenschaftliche Schule der Medizin,** in welcher der Anteil der ärztlichen Kunst, ohne Schaden zu leiden, etwas in den Hintergrund trat. Die Krankheiten wurden als Ausdruck einer gestörten Funktion angesehen. Man nahm die Methode des Experimentes in größerem Umfange auf. Dabei blieb es der klinischen Beobachtung aber doch wesentlich überlassen, auf die Probleme hinzuweisen, deren Lösung man im Laboratorium zu erreichen versuchte.

Hiernach folgte eine Periode, in der die klinische Beobachtung und die Krankheitsbeschreibung wieder den Vorrang hatten. Die klinische Diagnostik wurde intensiver, und die Krankheitsbilder wurden weiter aufgegliedert. Gegen Ende des Jahrhunderts führten dann die bahnbrechenden Entdeckungen des mikrobischen Ursprungs zahlreicher Krankheiten zu einem weiteren großen Fortschritt.

Das erste Jahrzehnt unseres Jahrhunderts ist dadurch gekennzeichnet, daß klinische Medizin und pathologische Anatomie durch die Bakteriologie und die Pathophysiologie ergänzt werden. Es war eine klassische Zeit der großen souveränen Kliniker mit einem hohen Grad von Vollendung in der körperlichen Untersuchung der Patienten. Umsicht, Scharfsinn und Urteilskraft bei der Deutung der Zeichen und Symptome zeichneten diese Männer aus.

Seit 1901 wurde der Nobelpreis für Medizin und Physiologie unter anderen *von Behring, Ross, Koch, Ehrlich, Kocher* verliehen.

Spezifische Arzneimittel im eigentlichen Sinne des Wortes gab es aber noch kaum. Vielleicht läßt sich die Situation am besten durch die Feststellung charakterisieren, daß zwar die Kunst der Diagnose am Krankenbett und die Beschreibung der Krankheitszeichen ein hohes Niveau erreicht hatten, daß aber das Durchschnittsalter unserer Bevölkerung noch nicht 40 Jahre betrug. Es folgte der erste Weltkrieg, der auch in der Medizin eine Zäsur erzwang.

Das 3. und 4. Jahrzehnt unseres Jahrhunderts bis zum zweiten Weltkrieg sind durch den weiteren Einbruch der Naturwissenschaften, den Ausbau der Hilfsmethoden und die Entwicklung spezifischer Heilmittel gekennzeichnet. Röntgenologie und Elektrokardiographie machten große Fortschritte und ergänzten als wertvolle Routinemethoden die ärztliche Untersuchung. Das **klinische Laboratorium** nahm einen größeren Umfang an. Physik, Biologie, Chemie und Biochemie ermöglichten neue Erkenntnisse, und zahlreiche Untersuchungsmethoden wurden für spezielle Situationen am Krankenbett entwickelt. Viele Beispiele lassen sich für die uns jetzt zur Verfügung stehenden Mittel zur Analyse und Deutung von Krankheiten anführen. Die Hilfsmethoden haben sich nicht nur in ihrer Art und ihrem Umfang, sondern auch in ihrer Bedeutung gewandelt. Wir verlassen uns bei der Lösung unserer Probleme in zunehmendem Maße und oft mit berechtigtem Vertrauen auf deren viele Anwendungsmöglichkeiten.

Über das Jahrzehnt nach dem 2. Weltkrieg mit der Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Isotopenanwendung in der Medizin, der Antibiotika usw. ist noch kein abschließendes Urteil zu fällen, da der zeitliche Abstand noch zu gering ist.

An Einzelheiten über die diagnostisch-therapeutische Technik in den letzten 100 Jahren läßt sich folgendes resümieren:

Durch die Errungenschaften der Chemie, Physik und Technik wurden den Ärzten zahlreiche **neue Untersuchungsmethoden** in die Hand gegeben, die sich am Krankenbett zur Diagnose verwerten lassen. *Esbach* führte 1847 seine quantitative Bestimmung des Eiweißgehaltes im Urin ein. Im Jahre 1877 gab *Jaffé* die nach ihm benannte Indikanprobe an. 1881 folgte die Bekanntgabe der Diazoreaktion durch *Paul Ehrlich,* 1882 die Azetonprobe im Urin durch *Legal. Einhorn* verbesserte 1887 bis 1888 die Gärungsprobe zur Bestimmung des Zuckergehaltes im Urin durch das Saccharometer.

Die breitere Verwendung von Magenschlauch und Duodenalsonde ermöglichte die chemische Untersuchung des Magen-Darm-Kanals. Im Jahre 1871 begründete *von Leube* die funktionelle Prüfung des Magens zur Krankheitsdiagnose. 1880 gab *Uffelmann* ein Reagens zum Nachweis der Milchsäure an, und 1885 wurde zum erstenmal das *Ewald-Boas*sche Probefrühstück verwendet.

Weiterhin ist zu erwähnen, daß 1886 das Normalthermometer von *Schott* eingeführt wurde. Das Mikroskop wurde verbessert und zum unentbehrlichen Handwerkszeug für die ärztlich-klinische Untersuchung der verschiedenen Sekrete und Exkrete des menschlichen Körpers und von Gewebsteilen.

Die moderne mikroskopische Untersuchung des Blutes zu diagnostischen Zwecken wurde zwischen 1877 und dem Jahrhundertende durch *Paul Ehrlich* in Angriff genommen. Im Jahre 1894 begründete *Biernacki* die Erforschung und diagnostische Verwertung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Die Probeexzision wurde am Ende des Jahrhunderts eine Routinemethode. Die Endoskopie machte um die Jahrhundertwende schnelle Fortschritte. Die Röntgendiagnostik trat 1895 ihren Siegeslauf an und führte zu Umwälzungen in allen medizinischen Disziplinen. Die Elektrodiagnostik wird in die klinische Praxis eingeführt.

Die Auskultation und Perkussion verbessert man in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts technisch nach mancher Richtung. Weiterhin kamen serologische Untersuchungsmethoden auf. Die Lumbalpunktion entwickelte *Quincke* im Jahre 1891. 1903 wurde das Ultramikroskop, am Anfang der dreißiger Jahre das Elektronenmikroskop geschaffen. Im Jahre 1911 berichtete *Hürter* erstmalig über die Arterienpunktion. In den zwanziger Jahren setzte der Siegeszug der von *Einthoven* begründeten Elektrokardiographie ein. Auch die Gasanalyse wurde verfeinert. *Forssmann* führte 1929 die ersten Herzkatheterungen an sich selbst durch.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden auch die zahlreichen **Funktionsprüfungen** der einzelnen Organe (Nieren, Leber, Lungen, Herz und Kreislauf) entwickelt, modifiziert und verfeinert. Elektrophorese, Ultrazentrifuge und die Anwendung der radioaktiven Isotope ermöglichen in jüngster Zeit weiterhin die Aufklärung vieler Probleme.

Auch die **Therapie und ihre Methoden** machten in den letzten 100 Jahren schnelle und große Fortschritte. Der Heilschatz vermehrte sich, die Indikationen wurden zunehmend geklärt. Zahlreiche Heilmittel wären zu nennen. Hier seien nur die Fieber- und Schlafmittel, die schmerzstillenden Medikamente, Salvarsan, Insulin und überhaupt Hormone und Vitamine, die Herz- und Kreislaufmittel, die Sulfonamide und Antibiotika genannt. Serotherapie, Chemotherapie und antibiotische Therapie mögen als Stichworte großer Entwicklungen angeführt sein. Auch die diätetische und physikalische Therapie nahmen einen starken Aufschwung. Insgesamt hat die zwangsläufig zu einem großen Teil in die Industrie abgewanderte moderne pharmakologische Zweckforschung eine Vielzahl neuer chemischer Substanzen entwickelt, die eine weitgehende Differenzierung in der Therapie ermöglichen. Die pharmazeutische Spezialität ist so in dieser Entwicklung immer weiter in den Vordergrund der ärztlichen Verordnung getreten. Auf Einzelheiten hier einzugehen, würde zu weit führen.

Zusammenfassend kann man vielleicht feststellen, daß in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts der Großteil aller Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie durch den Einbruch der Naturwissenschaften in die Medizin bedingt war. Als Leitmotiv der Medizin der ersten 50 Jahre des 20. Jahrhunderts lassen sich der konsequente Ausbau der naturwissenschaftlichen Analyse, die Betonung des funktionellen Denkens, aber auch die leib-seelische Ganzheitsbetrachtung herausstellen.

Welche Situation ergibt sich nun heute für die Medizin, den Arzt und den Patienten?

a) **Die Medizin** kann auch gegenwärtig weniger denn je lediglich als angewandte Biologie bezeichnet werden. Ihrer Struktur nach besteht sie nach wie vor aus ärztlicher Kunst, Wissenschaft, Beobachtung und Experiment. Eine befriedigende medizinische Handlung kann nur aus der Vereinigung ärztlichen, biologischen, chemischen und physikalischen und physiologischen Denkens hervorgehen. Schon warnt man aber vor einer Erstarrung der Medizin in morphologisch-physiologischer und physikalisch-chemischer Richtung. Das Bestehen einer Kluft zwischen klassisch-empirischer, angewandter Wissenschaft und zweckunabhängiger Grundlagenforschung wird diskutiert. Die wesentlichen Fortschritte, zu welchen die verschiedensten naturwissenschaftlichen Disziplinen beigetragen haben, dürfen aber in diesem Zusammenhang nicht übersehen werden. Sie haben insbesondere für die innere Medizin, wie oben wiedergegeben, eine grandiose Entfaltung gebracht.

b) Dem **Arzt** verbleibt auch unter diesen Umständen als erste und wesentliche Aufgabe, Beobachtung, Untersuchung und Beurteilung vorzunehmen, die Diagnose zu stellen und eine zielbewußte Therapie durchzuführen. Es ist auf ethischer Grundlage Dienst am Krankenbett in dauernder Bereitschaft, Sorgfaltspflicht, Hingabe, Verschwiegenheit und Achtung vor dem Leben. Hierzu gehören praktischer Verstand, Erfahrung, klinischer Scharfblick und hohes Verantwortungsgefühl. Seine Absicht muß darin bestehen, die Naturwissenschaften und die Künste der Medizin zu vereinen. Dabei ergeben sich heute oft bedeutend günstigere Ausgangspositionen. Trotzdem hört man gegenwärtig häufig, daß angesichts des scheinbaren Überwucherns der Naturwissenschaften schließlich die Kunst des Arztes zu kurz kommt und das enge Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt verlorengeht. Es wird in diesem Zusammenhang sogar von einer Krise der Medizin gesprochen. Wenn man sich aber seiner jeweiligen ärztlich-ethischen Aufgaben bewußt ist und die naturwissenschaftlichen Verfahren und Ergebnisse zum Wohle des Patienten einsetzt und so absortiv überwindet, dann stirbt die ärztliche Kunst nicht an der Technik, und das Patient-Arzt-Verhältnis wird nicht gestört. *Knipping* betont, daß nur für die Schwachen die Technik wirklich eine Gefahr ist. Kein Arzt kann es verantworten, sich den oben skizzierten Fortschritten der Medizin in den letzten 100 Jahren zu verschließen, da Praxis und Klinik aus der naturwissenschaftlichen Entwicklung starke und wertvolle Impulse und eine große Bereicherung erfahren haben. Aber das ärztliche Arbeitspensum ist sehr viel größer geworden, und wir müssen ungleich mehr als früher arbeiten, wenn wir über das unentbehrliche naturwissenschaftliche Rüstzeug und seine Ergebnisse hinaus auch die menschliche Sphäre so beherrschen wollen, wie es notwendig ist. „Arbeitszeitverkürzungen" müssen für unseren Beruf dabei zwangsmäßig zurücktreten. Ein zunehmender Verschleiß infolge Mehrarbeit, größerer Kräfteverzehr, weniger Ruhe und Freizeit sind die Folge. Die Aufgaben sind deshalb schwierig für den einzelnen, weil die komplizierte Materie so gekonnt werden muß, daß noch Zeit und Kraft für das Persönliche und Intuitive über das Naturwissenschaftliche und die geistig und intellektuell bedrückenden materialistischen Dogmen unserer Zeit hinaus frei bleiben. Daß das möglich ist, zeigen so viele menschlich und ärztlich erfreuliche, ausgeglichene Persönlichkeiten mit Festigkeit, Takt und Barmherzigkeit in den hier berührten Bereichen der Medizin. Dabei muß trotz allem eine Überforderung des praktischen Arztes und des kleinen Krankenhauses durch die Allgemeinheit vermieden werden. Das diagnostische Rüstzeug besonders des erstgenannten konnte in den letzten 30 Jahren nur bedingt bereichert werden, und das kleinere Krankenhaus konnte in Deutschland aus äußeren Gründen nicht immer auf den personell und apparativ wünschenswerten letzten Stand der modernen Erfordernisse gebracht werden. Aus diesen Gründen ist es zwangsläufig, wenn die große Klinik mit einer Ausrüstung vom großen klinisch-chemischen Labor bis zur gansanalytischen Spezialabteilung, von der Ultrazentrifuge bis zur Radiumkanone und vom Szintillationszähler bis zum modernsten Röntgengerät im Einzelfall zur differenzierteren Diagnose, exakteren Beurteilung und erfolgreicheren Therapie führen kann. Bei vielen Krankheiten ist dieser methodische, apparative, personelle und zeitliche Aufwand aber gar nicht notwendig.

Hieraus resultiert die weitere wesentliche Aufgabe des Haus- und des Klinikarztes, das unumgänglich Notwendige und Optimale sowohl an Untersuchungsverfahren als auch an Therapeutika für den Patienten auszuwählen.

c) Aber nicht nur die Medizin und die Aufgaben des Arztes haben sich z. T. gewandelt, sondern auch der **Patient.** Es ist fraglich, ob der moderne Mensch sich dem Ideal der griechischen Antike, nämlich der harmonischen Durchbildung des Geistes und des Körpers genähert hat oder nicht. Der zivilisatorische Fortschritt kommt heute vielen zugute. Die Er-

rungenschaften der Wissenschaften spielen in unserem Leben eine immer größere Rolle. Wir sind „wissenschaftsbewußter" geworden. Industrialisierung, Mechanisierung und Automation zeigen aber ihre Auswirkungen am Patienten. Der Ausgleich in jeder Form, beim körperlich Arbeitenden die besinnliche Ruhe und beim geistig Schaffenden Sport, Spiel und Leibesübungen, ist auf ein Mindestmaß reduziert worden. Ein Trommelfeuer der nervlichen und geistigen Beanspruchung durch Presse, Radio, Fernsehen, Verkehr und vieles andere überfordern und zermürben das vegetative Nervensystem und die Psyche. Eine um sich greifende allgemeine Erscheinung ist, daß kein Mensch mehr Zeit hat. Leitende Männer aller wissenschaftlichen Berufe erklären und lassen es auch täglich erkennen, daß ihnen die unaufhörliche Hetze kaum ruhige Besinnung, geschweige denn eine ernstliche Beschäftigung mit Fragen erlaubt, die über den Kreis der beruflichen Pflichten hinausgehen. Die Harmonie in Ehe, Familie, Beruf und Religion wird daher zwar immer wieder als Voraussetzung für die Gesundheit betont, dazu Frieden, Freiheit und Gleichberechtigung fortlaufend proklamiert. Aus diesen Diskrepanzen resultiert der gehetzte und gejagte Mensch der totalen Arbeitsverpflichtung, der fortlaufenden Sorge und der absoluten Ruhelosigkeit. Pflicht, Not und Gefahr lassen den Menschen praktisch keine Stunde mehr aus ihrem zwingenden Bann. Dazu kommt dann noch die persönliche Mühsal, die Not des Herzens und die Sorge um die Angehörigen. Unstetigkeit, Ungeborgenheit und Existenzkampf sowie Kontaktverlust von Mensch zu Mensch sind die Auswirkungen. Der geistige Materialismus fördert zusätzlich die Sucht nach materieller Bereicherung. Kontemplation und Askese werden von führenden Köpfen eindringlich gefordert, um dem modernen „Keine Zeit haben" zu begegnen. Gründliche Klarheit und knappe Schlichtheit in allen Dingen werden empfohlen. Vegetative Dystonie, Neurasthenie, Koronarinsuffizienz, Bronchialspasmus und Gastritis sind nur einige der Diagnosen, die Folgeerscheinungen der oben geschilderten Lebensweise sein können und z. T. durch die Belastungen dieses modernen Alltags erklärbar sind.

Aus dieser knappen Skizzierung der derzeitigen Situation von Medizin, Arzt und Patient läßt sich die Feststellung ableiten, daß sich die gesamte Medizin mit all ihren Teilgebieten nach wie vor in Fluß, in Bewegung befindet. Zahlreiche **Probleme** sind erkannt, die Diskussion hierüber eröffnet. Hier seien nur einige in Stichworten herausgegriffen:

Grundsätzlich neue Konzeption der Universität unter Berücksichtigung der verschiedenen Verhältnisse in den einzelnen Fächern? — Einheit von Klinik, Forschung und Lehre bedroht? — Diskussion über die medizinische Studienreform und Universitätsausbildung? — Fortbildung der Ärzte? — Stellung des Arztes in der Gemeinschaft? — Sozialreform? — Ist die Bekämpfung der Wurzeln des Krankseins als Präventivmedizin von der üblichen ärztlich-klinischen Tätigkeit zu trennen? — Drängt unübersehbarer Wissenzuwachs der Diagnostik und Therapie auf Neu- und Umlernen? — Ist gutwillige Zusammenarbeit im Zuge fortschreitender Spezialisierung notwendig? — Klinik mit experimentellen Spezialabteilungen? — Sind die moderne Diagnostik und Therapie aggressiv, und gefährden sie das uralte, vornehmste Gebot des nil nocere? — Kluft zwischen praktischem Arzt, Klinik und Labor? — Fragen über Fragen, und zwar alle von allgemeiner Bedeutung für die Gestaltung der zukünftigen Heilkunde.

Hier seien nur die Entwicklung der diagnostisch-therapeutischen Technik und die dadurch entstandenen neuen **Aufgaben des Arztes** in der Praxis und in der Klinik diskutiert. Ist eine Kluft zwischen Praxis und Klinik entstanden? Kann der praktische Arzt dieser Entwicklung nicht mehr folgen? Wir möchten beide Fragen von klinischer Seite aus folgenden Gründen verneinen:

Die einfache physikalische Diagnostik wurde durch eine Fülle neuer Methoden und technischer Hilfsmittel in den letzten 100 Jahren ergänzt und verfeinert. Sie machten trotzdem die alte hippokratische Beobachtung am Krankenbett mit den uns von der Natur gegebenen Sinnen nicht überflüssig. Die Erforschung der Anamnese und die physikalische Untersuchung des Patienten, die auch der praktische Arzt durchführt, und die sich darauf aufbauende Diagnose, sind heute genauso wichtig wie je zuvor. Sie schaffen erst die Voraussetzung, um den bestmöglichen Gebrauch von allen modernen Verfahren zu machen, und ihre Resultate ergeben erst in Abstimmung und Koordination mit diesen in jedem besonderen Einzelfall eine wirkliche ärztliche Diagnose und Therapie. Eine Überwertung der technischen Einzeldaten und eine Geringschätzung der wirklichen ärztlichen Leistung muß also unbedingt vermieden werden. Dabei besteht eine wichtige Aufgabe des guten Arztes darin, daß er das Notwendige tut und daß er das Überflüssige unterläßt. Die bloße Aneinanderreihung von naturwissenschaftlichen Daten würde den Triumph der Technik über die Vernunft bedeuten. In der klinischen Praxis ist es also besonders wichtig, die Indikation für die einzelnen Verfahren zu stellen und eine Auswahl einfacher, geistvoller, den Patienten nicht strapazierender Methoden zu treffen. Dabei ist nicht die Frage, ob sie angewendet werden sollen, sondern wann ihre Anwendung notwendig ist. Andererseits dürfen die Erfolge der Naturwissenschaften in der Medizin nicht unterschätzt werden. Für die Existenzberechtigung des naturwissenschaftlichen Denkens und für die Begründung des Spezialistentums lassen sich die diagnostisch-therapeutischen Möglichkeiten und Erfolge bei vielen Krankheiten anführen. Aber die verschiedenen Verfahren benötigen Zeit, Personal und apparativen Aufwand und sind aus diesen Gründen im allgemeinen größeren Kliniken vorbehalten.

Einige lassen sich zwar am Krankenbett, andere in Stationslabors, zahlreiche wiederum nur in einem großen Kliniklaboratorium bzw. in besonderen mit Spezialeinrichtungen versehenen Fachabteilungen durchführen. Es ist somit in der Gegenwart, aber noch viel mehr in der Zukunft eine Frage der Organisation, welche Untersuchungen, Verfahren und Techniken dem Stationsarzt, welche der medizinisch-technischen Assistentin und welche dem Spezialisten zweckmäßigerweise überlassen bleiben werden. 90 Arbeitsstunden in der Woche sind nach unseren Beobachtungen für den Arzt in der Praxis und der Klinik im allgemeinen die Regel. Also auch hier findet sich in vielen Fällen eine Überforderung. Spezialabteilungen oder experimentelle Institute innerhalb der Klinik werden empfohlen. Demgegenüber betont man die Einheit der Internen Klinik, welche im Interesse einer klaren Verantwortlichkeit eine übersichtliche und straffe Struktur haben soll. *Brauer, Külbs, Volhard, Bürger* u. a. sind der Ansicht, daß dieses große und so ungemein interessante Fach in echter und vorbildlicher Universalität zusammengehalten werden muß. Allerdings ist das auch nur möglich durch eine souveräne Beherrschung aller zentralen Positionen, der Herzklinik, der Lungenklinik, der Infektionsklinik, der Klinik der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten usw. Das sind Gebiete, welche heute als überspezialisierte Sonderfächer insbesondere im Ausland abzusplittern drohen. Natürlich hat die Innere Klinik kein Exklusivrecht, diese Kranken zu behandeln und die einschlägige Forschung zu betreiben. Aber in der Inneren Klinik muß doch alles dies maßgeblich und lebendig vertreten sein, da sie die Mutterklinik des angehenden praktischen Arztes während seiner Hochschulzeit ist. Die fachlichen Interessen des praktischen Arztes ressortieren gewissermaßen und vorzüglich in der Inneren Klinik *(Knipping)*. Deshalb sollte man sie nicht noch mehr aufteilen, als es schon geschehen ist. Die Innere Klinik wird auch als beste Klammer angesehen, welche mannigfache Grenzgebiete, theoretische Richtungen und Entwicklungen besonders elastisch koordinieren und vor einer unfruchtbaren Isoliertheit schützen kann.

Bei diesem Festhalten an einer allgemeinen Inneren Klinik haben wir nach dem Kriege fast jedes Jahr zahlreiche Gäste, darunter viele praktische Ärzte des In- und Auslandes begrüßen können, welche sich für die Indikation, Methodik oder Resultate einzelner moderner diagnostischer Verfahren interessierten. Sie ließen sich somit trotz der großen Alltagsbelastung noch Zeit, einen Überblick zu behalten. Es kommt dabei nach unserer Meinung nicht auf jedes kleinste Detail und jede technische Finesse an, aber eine knappe und klare Orientierung muß sein und ist möglich. Sie ist Voraussetzung, um eine für den Patienten optimale Zusammenarbeit zwischen

dem praktischen Arzt und der Klinik zu gewährleisten. Diese Auffassung bestätigen auch die zahlreichen neuen Lehrbücher, Kurzfassungen usw. Vielleicht sind die Verfahren, welche schon zur selbstverständlichen Routine gehören und solche Methoden, die noch in der Erprobung stehen, stärker zu differenzieren und zu kennzeichnen. In dieser Richtung scheinen uns auch die Fortbildungsveranstaltungen noch ausbaufähig zu sein. Im Hinblick auf die Therapie und ihre Spezialitäten ist zu sagen, daß hier nicht zuletzt die oft zu rührige Werbetrommel der pharmazeutischen Firmen dem kritischen Arzt schnelle Aufklärung bringt.

Die **persönlichen Verbindungen des praktischen Arztes mit der Klinik** müssen von beiden Seiten aus gepflegt werden. So vermeiden wir sicher Fehlentwicklungen, die daraus resultieren können, daß der praktische Arzt in seinem Selbstbewußtsein getroffen wird, weil er das Gefühl erhält, seine Patienten draußen nur unvollkommen betreuen zu können und mit den ihm verfügbaren Mitteln versäumen zu müssen, was die Klinik mit ihren chemisch-physikalischen Möglichkeiten leisten könnte. Auch würde damit ausgeschlossen, daß der praktische Arzt nur mit einer gewissen Angst seine Patienten der „klinischen Maschine" überliefert. Ausgezeichnete Ansätze hierzu sind in den oben angeführten persönlichen Gesprächen, aber auch den Diskussionsabenden, Fortbildungstagen usw. vorhanden. Der praktische Arzt und der Kliniker müssen zusammenstehen und tuen gut daran, sich ihren unvoreingenommenen Blick auf den Kranken und auf die natürlichen Erscheinungen am Krankenbett zu erhalten.

Abschließend lassen sich für das Thema „die Entwicklung der diagnostisch-therapeutischen Technik in den letzten 100 Jahren und das Problem der durch sie entstandenen Kluft zwischen Praxis und Klinik" vielleicht folgende 9 Punkte ableiten:

1. Medizin ist Biologie und läßt sich nicht mathematisch scharf zur Darstellung bringen (vgl. auch *Lippross)*.
2. Diagnostisch-therapeutische Daten sind immer nur innerhalb gewisser Fehlergrenzen richtig, sie deuten also keineswegs absolut zuverlässig die biologischen Vorgänge.
3. Der Arzt in Praxis und Klinik muß die diagnostisch-therapeutischen Fortschritte, soweit sie bei strengem Maßstab routinereif sind, kennen.
4. Das Laboratorium gibt Auskünfte über den derzeitigen Zustand, erst der behandelnde Arzt kann auf Grund seiner persönlichen Untersuchung deren Bedeutung interpretieren.
5. Es darf kein Verfahren routinemäßig durchgeführt werden, was für die Diagnose oder Therapie unwesentlich ist.
6. Bei allen Untersuchungsmethoden muß überlegt werden, ob der Aufwand an Zeit, Apparaten und Personal sowie die Belästigung des Patienten in vernünftiger Relation zum Ergebnis stehen.
7. In der praktisch-klinischen Medizin geht es nicht um Details, sondern ausschließlich um kranke Menschen mit allen ihren somatischen und psychischen Besonderheiten.
8. Ein weitgespannter, allgemein-medizinischer Überblick ist für die Belange der ärztlichen Praxis und der Klinik notwendig, und zwar für den Hausarzt und den universellen Kliniker, aber auch den Spezialisten.
9. Somit ist es müßig, von einer Kluft zwischen Praxis und Klinik durch die Entwicklung der diagnostisch-therapeutischen Medizin zu sprechen, wenn wir uns bemühen, Ärzte und nicht Mediziner zu sein.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Bolt u. Doz. Dr. med. H. Valentin, Medizinische Universitätsklinik Köln.

DK 616 - 07/ - 08 (091)

Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft

von G. DOMAGK

Zusammenfassung: In dem Aufsatz wird ausgeführt, daß die Chemotherapie der Infektionskrankheiten von den Arbeiten *Uhlenhuths* und *Ehrlichs* ihren Ausgang nahm und über die Chemotherapie der Syphilis, der Schlafkrankheit, der Malaria und anderer Protozoenerkrankungen schließlich auch zur Chemotherapie der akuten bakteriellen Infektionskrankheiten führte, an deren Möglichkeit *Ehrlich* und *Behring* noch nicht glaubten. Die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen wurde eingeleitet durch die Entdeckung der Heilwirkung der Sulfonamide, die im Dezember 1932 erfolgte. Es werden die Ausgangsprodukte und die wertvollsten Endprodukte der Reihe aufgeführt. Man könnte heute mit einem einzigen Sulfonamid, dem besten, 2-(p-Aminobenzolsulfonamido-)-pyrimidin (Debenal, Sulfadiazine) oder Supronal auskommen.
Auch die Chemotherapie der Tuberkulose nahm von den Sulfonamiden ausgehend ihren Anfang und führte zur Entdeckung der Thiosemicarbazone und des Isonicotinhydracid (Neoteben, Rimifon). Es wird aufgezeigt, daß das so gefürchtete Resistentwerden der Tuberkelbakterien durch geeignete Kombinationen vermeidbar und bedeutungslos werden könnte.
Die Chemotherapie der bösartigen Geschwülste ist noch nicht bis zur praktischen Anwendung, die zu gleichen Erfolgen wie bei den Infektionskrankheiten führen könnte, gediehen, aber in den Bereich des Vorstellbaren gerückt.

Summary: The chemotherapy of infectious diseases originated from the investigations of *Uhlenhut and Erlich*. These investigations led to the chemotherapy of syphilis, of trypanosomiasis, of malaria, of other protozoal diseases, and finally to the chemotherapy of acute bacterial infections. *Erlich* and *Behring* did not then believe in these chemotherapeutic possibilities. The chemotherapy of bacterial infections began with the discovery of the curative effect of the sulphonamides which took place in December 1932. The original basic products and valuable final products of this series are described. The author points out that these days only one sulphonamide would be sufficient for therapy, the best namely 2-(p-aminobenzolesulphonamido-)-pyrimidin (debenal, sulfadiazine) or supronal. The chemotherapy of tuberculosis also originated from discovery of the sulphonamides and resulted in the discovery of the thio-semicarbazone and of isonicotine hydrazide (neoteben and rimifon). The much dreaded development of resistant tubercle bacilli can be met with by suitable combination of different substances.
Chemotherapy of malign tumours has not yet resulted in successes comparable to those of infectious diseases and cannot yet be employed in practice. However, there is definite hope that it will one day be possible.

Vor mehr als 50 Jahren wurde die Chemotherapie der Infektionskrankheiten in Frankfurt a. Main geboren. Vor mehr als 50 Jahren stellten *Uhlenhuth. Paul Ehrlich* und noch andere Forscher die chemotherapeutische Wirksamkeit von gewissen **Arsen**verbindungen fest. Aber erst durch die konsequenten Arbeiten von *Paul Ehrlich* wurde gezeigt, daß man

auch beim Menschen eine gefürchtete Infektionskrankheit, die S y p h i l i s, nicht nur wie bisher symptomatisch, sondern auch kausal in einer bis dahin unvorstellbaren Weise erfolgreich behandeln konnte. Diesem Anfang folgten als Höhepunkte die chemotherapeutischen Erfolge bei t r o p i s c h e n P r o t o z o e n e r k r a n k u n g e n, die Heilung der Schlafkrankheit durch **„Germanin"** *(Roehl und Mitarbeiter)*, die großen chemotherapeutischen Erfolge in der M a l a r i a - bekämpfung durch **„Plasmochin"**, **„Atebrin"**, **„Resochin"** u. a. *(Roehl, Kikuth, Schulemann, Wingler, Schönhöfer, Mietzsch und Mauß)*.

Die **C h e m o t h e r a p i e d e r a k u t e n b a k t e r i e l l e n I n f e k t i o n e n**, deren Möglichkeit sowohl *Paul Ehrlich* als auch *Emil von Behring* noch bezweifelten, wurde 1932 durch die Entdeckung der Heilwirkung der **Sulfonamide** eingeleitet.

Im Dezember 1932, also jetzt vor 25 Jahren, wurde in einem Versuch an der streptokokkeninfizierten Maus die Heilwirkung bestimmter sulfonamidhaltiger Verbindungen entdeckt, die von *F. Mietzsch und J. Klarer* für chemotherapeutische Zwecke hergestellt worden waren. Sulfonamide kannte man zwar seit langem und verwendete sulfonamidhaltige Azofarbstoffe für textilfärberische Zwecke. Auch das Ausgangsprodukt für fast alle therapeutisch wertvollen Sulfonamide, das p-Aminophenylsulfonamid:

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH_2,$$

war schon seit langem bekannt; es war 1906 von *Gelmo* in Wien hergestellt worden. Aber niemand hatte bisher therapeutische Eigenschaften in diesen Stoffen vermutet oder gar beobachtet. Das erste wirksame Sulfonamid mit einer eindeutigen Wirkung am infizierten Tier, das allen bisher bei septischen Infektionen verwendeten Silber-, Gold- und auch anderen Metallverbindungen hoch überlegen war, war das „P r o n t o s i l", das 4-Sulfonamid-2',4'-diaminoazobenzol. Am 15. Februar 1935 wurde über die experimentellen Befunde in der DMW zugleich mit den ersten beim Menschen bei Streptokokkeninfektionen mit „Prontosil" erzielten Erfolgen zum ersten Male ausführlich berichtet. Schon auf der Naturforschertagung in Königsberg berichtete *G. Domagk* 1935 dann noch über die Wirkung dieser und anderer Sulfonamidverbindungen auch bei experimentellen Pneumokokken- und Staphylokokkeninfektionen. Von sulfonamidhaltigen Azoverbindungen fand das „Prontosil", z. T. unter anderem Namen, noch in vielen anderen Ländern Eingang. Die sorgfältigsten Untersuchungen über seinen therapeutischen Wert wurden — außer von deutschen Klinikern wie *Ph. Klee, Schreus u. a.* — von *Colebrook* in London bei der Puerperalinfektion durchgeführt. Sie erbrachten den eindeutigen Beweis über den Nutzen dieser Therapie. Seitdem ist das Sterben junger Frauen an Kindbettfieber und der septische Abort, dem man noch in unseren Studentenjahren hilflos gegenüberstand und das allein in einer einzigen Großstadt wie Hamburg jährlich ca. 100 Opfer forderte, als Todesursache verschwunden, trotz des Sträubens derer, die sagten: „Ob eine Patientin mit Puerperalsepsis geheilt wird oder stirbt, kann niemand wissen oder gar beeinflussen." Das wichtigste Moment im Kampf gegen die Puerperalsepsis und den septischen Abort war, daß die Kliniker und Praktiker es durch frühzeitige Anwendung der Sulfonamide gar nicht mehr zum Bilde der vollentwickelten Sepsis und eitrigen Thrombophlebitis kommen ließen, sondern die Infektion schon im Keim erstickten.

Von den sulfonamidhaltigen Azofarbstoffen fanden nur noch wenige, wie das sogenannte „Prontosil solubile", das Dinatriumsalz der 4'-Sulfonamidophenyl-azo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3,6-disulfosäure, Eingang in die Praxis. Das Interessse wendete sich mehr und mehr den ungefärbten Derivaten zu, bei denen besonders in der Sulfonamidgruppe des farblosen Paraaminophenylsulfonamids ein Wasserstoffatom durch einen heterozyklischen Ring ersetzt worden war. Diese Verbindungen sind lange als S u l f a p y r i d i n („Eubasinum"):

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH-\langle\bigcirc_N\rangle$$

oder S u l f a t h i a z o l („Eleudron", „Cibazol"):

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH-\langle S,N\rangle$$

oder als S u l f a a e t h y l t h i o d i a z o l („Globucid"):

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH-\langle N-N,S\rangle-C_2H_5$$

zur Bekämpfung der Pneumonie, der Meningitis epidemica, der Gonorrhoe oder der bakteriellen Ruhr und anderer Erkrankungen im Gebrauch gewesen. In der ganzen Welt dürften einige Tausend verschiedener Sulfonamide hergestellt und z. T. getestet worden sein.

Es besteht heute kein Zweifel, daß die besten therapeutischen Effekte im Experiment mit den Sulfapyrimidinderivaten zu erzielen sind:
dem 2-(p-Aminobenzolsulfonamido-)-pyrimidin („Debenal", „Pyrimal", in USA als „S u l f a d i a z i n e" bezeichnet):

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH-\langle N,N\rangle$$

und dem 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-4-methylpyrimidin („Methyldebenal", „S u l f a m e r a z i n e"):

$$H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2-\langle N,N\rangle-CH_3$$

Alle anderen pyrimidinhaltigen Sulfonamide sind nach unseren Erfahrungen bei experimentellen Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen — welche die eindeutigsten und klarsten Ergebnisse lieferten und uns zur Entdeckung und folgerichtigen Weiterentwicklung der Sulfonamide führten — den beiden zuletzt angeführten schon weit unterlegen. Bei den Infektionen mit allen aeroben Keimen, wie Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken und Gonokokken sind die angeführten Verbindungen auch in der Klinik und Praxis die eindeutig allen anderen Sulfonamiden überlegenen.

Bei den Infektionen mit anaeroben Keimen, den sogenannten Gasödemkeimen und Tetanus, erwiesen sich als beste das „M a r f a n i l":

$$H_2N\,CH_2-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH_2HCl,$$

ferner das schwer lösliche „M a r f a n i l B":
= Naphthalin-1,5-disulfosaures Salz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids (mit besonders guter Dauerwirkung bei lokaler Anwendung)
und das „M a r b a d a l":

$$H_2N\,CH_2-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH_2 . H_2N-\langle\bigcirc\rangle-SO_2NH\,CS\,NH_2$$

Da es zuweilen bei einer Puerperalsepsis oder einer Wundinfektion schwierig ist, festzustellen, ob eine Infektion nur mit Aerobiern, Anaerobiern oder eine Mischinfektion vorliegt, hat man im „S u p r o n a l" die gegen aerobe sowie anaerobe Krankheitserreger bestwirksamsten Sulfonamide zweckmäßig gemischt. In der Regel dürfte man aber auch schon mit „Debenal" auskommen, zum mindesten bei allen Pneumonien, bei der Meningitis epidemica, der Ruhr, der Gonorrhoe, kurz gesagt: bei allen Infektionen, bei denen nicht der Verdacht auf eine Anaerobierinfektion oder eine Mischinfektion vorliegt.

Es hat sich gezeigt, daß der Versuch am infizierten Tier die ausschlaggebende Richtlinie für die Weiterentwicklung derartiger chemotherapeutischer Substanzen gibt. Alle anderen Versuche, nicht am infizierten Tier getestete Sulfonamide, die aber einen möglichst hohen Blutspiegel ergeben, in die Therapie einzuführen, haben nur in die Irre geführt; es zeigte sich, daß ein hoher Blutspiegel eines Sulfonamids noch keineswegs Gewähr für einen guten therapeutischen Effekt bietet. Präparate mit den höchsten Blutspiegeln geben vielfach schlechte therapeutische Effekte, weil die Sulfonamide zu fest an die Blutplasmaeiweiße gebunden waren und gar nicht mehr an die Infektionsherde und -keime herankamen. So sind die Praktiker vielfach unbewußten und bewußten propagandistischen Irreführungen ausgesetzt worden. Die im Experiment bestwirksamsten Sulfonamide, das 2-p-(Aminobenzolsulfonamido-)-pyrimidin („Debenal", „Pyrimal", „Sulfadiazine"), und das 2-p-Aminobenzolsulfonamido-4-methyl-pyrimidin („Debenal M", „Sulfamerazine"), sind auch in der Praxis von keinem anderen Sulfonamid bisher erreicht worden, geschweige denn übertroffen. Neuerdings propagiert man noch einige andere Sulfonamide, z. B. „Sulfamethoxypyridazin", dem ein ähnlich guter therapeutischer Effekt wie dem „Debenal" zugeschrieben wird. Bei unseren Streptokokkenteststämmen geprüft, erwiesen sich aber auch diese neuesten Präparate im Experiment dem „Debenal" unterlegen:

Mäuse, infiziert mit β-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A, Stamm W, Versuch vom 21. August 1957; dreimalige Behandlung 1 Std., 24 Std. und 48 Std. nach der Infektion:

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. n. d. Inf.	Es leben 3 Tage n. d. Inf.	Es leben 1 Woche n. d. Inf.
Kontrollen:	20	1	1	1
2-p-Aminobenzolsulfonamidopyrimidin s.c. 0,1% 0,5 und 1,0 ccm 1,0% 0,5 und 1,0 ccm pro 20 g 5,0% 0,5 ccm	20	20	18	17
Sulfamethoxypyridazin s.c. 0,1% 0,5 und 1,0 ccm 1,0% 0,5 und 1,0 ccm pro 20 g 5,0% 0,5 ccm	20	17	9	8

Mäuse, infiziert mit β-hämolytischen Streptokokken der serol. Gruppe A. Einmalige orale Behandlung 1 Std. nach der Infektion; Versuch vom 15. August 1957:

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. n. d. Inf.	Es leben 48 Std. n. d. Inf.	Es leben 1 Woche n. d. Inf.
Kontrollen:	18	1	1	0
2-(p-Aminobenzolsulfonamidopyrimidin) („Debenal") 1% je 2 Tiere pro 20 g 0,2; 0,3; 0,5; 0,8; 1,0 ccm	10	10	10	8
Sulfamethoxypyridazin Dos. wie „Debenal"	10	10	10	4
2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-5-äthyl-thiodiazol	10	9	9	1
6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethylpyrimidin	10	10	10	0

Für den Praktiker mag es schwer sein, die optimal wirksamen Sulfonamide so klar von den wenig oder zumindest weniger wirksamen zu unterscheiden, da sich ja alle an das von uns 1932 aufgefundene Wirkungsprinzip der therapeutisch brauchbaren Sulfonamide halten (vgl. *G. Domagk:* Pathologische Anatomie und Chemotherapie der Infektionskrankheiten, Verlag Thieme, Stuttgart 1947 und *F. Mietzsch:* Angewandte Chemie 1955). Vielfach wird von wenig wirksamen Präparaten besonders die gute **Verträglichkeit** herausgestellt. Die besonders gute Verträglichkeit ist dann gewöhnlich aber mit einer gegenüber den guten Präparaten verringerten Wirkung erkauft. Warum soll man 5—6 g oder mehr von gut verträglichen, aber wenig wirksamen Präparaten geben, wenn man mit 2 oder 3 g „Sulfadiazine" oder noch besser „Supronal" bei bester Verträglichkeit denselben therapeutischen Effekt erreicht, meistens sogar noch einen wesentlich besseren. Die Verträglichkeit der genannten Präparate bis zu Tagesdosen von 2—3 g ist nach *H. Loebell* (Univ. Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Münster i. W.) so gut, daß sie nicht zu den geringsten Beanstandungen führte. Nur wenn man, wie es mißbräuchlich zuweilen geschah, unnötig hohe Dosen von 5—6 g gibt, kann es — wie bei Verabreichung anderer Sulfonamide — auch hier zu Magenbeschwerden und anderen unerwünschten Nebenwirkungen (Nieren) kommen.

Als die Sulfonamide ihren Siegeszug angetreten hatten und ihre Wirkung durch Bakteriostase, d. h. Hemmung des Wachstums der pathogenen Keime, erklärt worden war, erinnerte sich *Fleming* einer 1929 von ihm gemachten Beobachtung, der er bis dahin keine große Bedeutung zugeschrieben hatte, daß in der Umgebung einer Penicilliumkolonie, die seine mit Staphylokokken beimpften Agarplatten verunreinigt hatten, keine Staphylokokken wuchsen. In Zusammenarbeit mit *Chain* und *Florey* gelang es nunmehr, den Wirkstoff als **„Penicillin"** zu isolieren. „Penicillin" hat, allein oder in Kombination mit den Sulfonamiden angewendet, die Heilungsaussichten vieler akuter bakterieller Infektionen noch verbessert. Dem „Penicillin" folgte die Entdeckung weiterer therapeutisch äußerst wertvoller Antibiotika, vor allem der sogenannten Breitenspektren-Antibiotika, d. h. solcher, die ohne ärztliche Spezialdiagnose gegenüber möglichst vielen Infektionserregern anzuwenden waren und die von weniger geschulten Diagnostikern ohne bakteriologische Vorkenntnisse sogar vielfach bevorzugt wurden. Neuerdings aber beginnt man, sich von der so vielfach mißbräuchlichen Anwendung dieser so hochwirksamen, aber auch mit mehr Nebenwirkungen behafteten Antibiotika wieder abzuwenden und den seit über 20 Jahren therapeutisch bewährten Sulfonamiden zuzuwenden.

Als Ursache für die heute wieder zunehmende Bedeutung der Sulfonamide führt *D. Lehr,* New York, Medical College, folgende Hauptgründe an:

1. Vervollkommnung der Wirkung durch bessere Präparate,
2. wachsende Erkenntnis über einige große Schwächen der Antibiotika, besonders der Magen- und Darmstörungen, der Staphylokokkendiarrhoe, Moniliasis, Colitis pseudomembranacea, die durch die Breitspektrumantibiotika ausgelöst werden können.
3. Hohe antibakterielle Wirkung bei Wirtschaftlichkeit und genaue Bestimmbarkeit in den Körperflüssigkeiten u. a. m.

Auch *Walter* aus der Med. Univ.-Klinik von *L. Heilmeyer,* Freiburg, führt dieselben Gründe für die Renaissance der Sulfonamide an. Er fordert Beschränkung der Sulfonamidanwendung auf die Krankheiten, bei denen sie sich als zuverlässig erwiesen haben, und betont, daß im Gegensatz zu den Antibiotika die körpereigene Bakterienflora geringgradiger beeinflußt wird. Er hält die gezielte, wirksame, weitgehend komplikationsfreie Therapie, die allerdings größere diagnostische Kenntnisse und manchmal auch eine bakteriologische Diagnose erfordert, für die zweckmäßigere. Ferner betont er, daß im Gegensatz zu den Antibiotika resistente Erreger — außer bei Gonokokken — in der Sulfonamidtherapie nicht beobachtet sind. Als wesentlich stellt er die einfache und zuverlässige und für den Patienten angenehme Verabreichung der Sulfonamide und ebenfalls die größere Wirtschaftlichkeit heraus, vor allem aber auch die geringe Gefahr bei der Anwendung[1]). Während eine optimale Tagesdosis der Sulfonamide weniger als DM 2,— kostet (von „Penicillin" und „Streptomycin" zwischen DM 5,— bis DM 12,—), kostet sie mit den anderen Antibiotika mindestens DM 9,— bis DM 16,—.

Durch die Kombination mit Antibiotika, vor allem mit „Penicillin", kann die Lücke im Wirkungsspektrum der Sulfonamide ergänzt werden. Zahlreiche entsprechende Handelspräparate liegen bereits vor. Die Sulfonamide werden heute, wenn ihre Wirkung einmal allein nicht ausreicht, vielfach in der Kombination mit „Penicillin" angewendet, vor allem — wegen der geringeren Gefahr — mit den oral verabreichbaren Penicillinen, die heute ebenfalls in ihrer Wirkung zu-

[1]) Nach B. N. Halpern sind allein 1955 600 Personen an den Folgen einer Penicillinbehandlung gestorben.

verlässig sind. Eine zweckmäßige Kombination von „Penicillin", das per os verabreicht werden kann, und Sulfonamiden liegt im „Sulfaoratren" vor. Kombinationen von Sulfonamiden mit „Chloramphenicol" oder „Leukomycin" empfehlen sich bei den heute so weit verbreiteten Infektionen mit penicillin-resistenten Staphylokokken. Auch bei Typhus- und Paratyphusinfektionen kann sich eine Kombination des heute bei diesen Infektionen wirksamsten „Chloramphenicol" oder „Leukomycin" mit „Debenal" empfehlen.

Da bei Rheuma nach histologisch sowie bakteriologisch erhobenen Befunden fast immer in den Tonsillen außer den verschiedenen Streptokokken — vor allem β-hämolytischen der serologischen Gruppe A und vergrünenden Viridansstreptokokken und Enterokokken — auch Aktinomyzeten nachzuweisen sind, prüften wir experimentell, ob die Anwesenheit von Aktinomyzeten die Heilung der Streptokokkeninfektion beeinträchtigt. Das ist in eindeutiger Weise der Fall, so daß man sich die oft unbefriedigende therapeutische Wirkung und die geringe prophylaktische Wirkung bei Rheuma mit den Sulfonamiden vielleicht erklären kann. Wir haben daher festzustellen versucht, welche Substanzen zur Bekämpfung der Aktinomyzeten und daher zur Kombination mit den Sulfonamiden in Betracht gezogen werden können. Das ist der Fall beim „Iversal", dem Chinonguanylhydrazonthiosemicarbazon (Formel siehe unten), das außer seiner hervorragenden Hemmwirkung gegenüber Viridans, Streptokokken, Enterokokken, noch in Verdünnungen 1 : 200 000 eine totale Hemmwirkung gegenüber Aktinomyzeten entfaltet, also zur Kombination mit „Debenal" geeignet ist.

i.p.-Mischinfektion von Streptokokken + Aktinomyzeten bei Mäusen (0,1% und 1,0% je Tiere 0,5 und 1,0 ccm s.c.); Versuch vom 21. August 1957:

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. n. d. Inf.	Es leben 48 Std. n. d. Inf.	Es leben 3 Tage n. d. Inf.
Kontrollen:	20	0	0	0
I v e r s a l (orotsaures Salz) 0,1 g je 4 Tiere s.c. 1% 0,5 ccm und 1,0 ccm (5% 0,5 ccm werden nicht mehr vertragen)	16	16	16	15

Ferner zeigen „Debenal" + „Leukomycin" Wirkung, aber doch schon wesentlich schwächer als „Debenal" + „Iversal".
Beispiel:

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. n. d. Inf.	Es leben 48 Std. n. d. Inf.	Es leben 3 Tage n. d. Inf.
Kontrollen:	20	0	0	0
„D e b e n a l" + „L e u k o m y c i n" (8 Teile + 2 Teile) je 4 Tiere s.c. 0,1% 0,5 und 1,0 ccm 1,0% 0,5 und 1,0 ccm 5,0% 0,5 ccm pro 20 g Maus	20	20	18	11
„D e b e n a l" + „I v e r s a l" (8 Teile + 2 Teile) je 4 Tiere s.c. 0,1% 0,5 und 1,0 ccm 1,0% 0,5 und 1,0 ccm 5,0% 0,5 ccm pro 20 g Maus	20	20	20	20!

„Iversal" und seine Derivate wurden von *S. Petersen* hergestellt; „Iversal" hat die folgende Konstitution:

$$H_2N.C(=NH).NH.N=\langle\ \rangle=N.NH.CS.NH_2$$

Wir fanden neuerdings auch noch andere schwefelhaltige Chinonderivate mit hoher Aktinomyzetenwirkung.

Auch die **C h e m o t h e r a p i e d e r T u b e r k u l o s e** müssen wir als eine Fortentwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen ansehen. Als wir zu einer systematischen Prüfung unserer bei verschiedenen bakteriellen Infektionen so wirksamen Sulfonamide schritten, zeigte sich, daß sulfathiazol- und sulfathiodiazolhaltige Sulfonamide eine Sonderstellung einnahmen, indem sie nämlich eine zusätzliche tuberkulostatische Wirkung entfalteten. Von letzteren ausgehend, kamen *R. Behnisch, F. Mietzsch und H. Schmidt* zur Herstellung der nunmehr viel wirksameren Thiosemicarbazone, mit denen es schließlich gelang, durch einfaches Einnehmen von Tabletten die entstellende Hauttuberkulose, den Lupus, zu heilen.

Ich erinnere mich noch sehr wohl des Widerstandes, als wir auf Grund unserer experimentellen Befunde, die wir 1943 und 1944 mit den Thiosemicarbazonen erhoben hatten, die chemotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten einer menschlichen Lungentuberkulose nur theoretisch diskutierten. Selbst als wir den Beweis erbracht hatten, und zwar 1946, daß mit Thiosemicarbazonen allein durch orales Einnehmen ein Hautlupus zu heilen war, als der Beweis erbracht war, daß schwerste Darmtuberkulosen durch Einnehmen von Tabletten in allerkürzester Zeit ihre heftigen Beschwerden verlieren konnten, hielt man eine Behandlung und Heilung der Lungentuberkulose noch für ausgeschlossen, auch dann noch, als mit dem von *Waksman und Feldman* in den USA entdeckten „S t r e p t o m y c i n" die ersten Patienten mit Meningitis tuberculosa geheilt worden waren. Die ersten Kliniker, die den günstigen Einfluß der Chemotherapie durch „C o n t e b e n" auch auf die Lungentuberkulose als eindeutig gesichert hinstellen konnten, waren *F. Kuhlmann, Ph. Klee* und *L. Heilmeyer.*

Als wirksamstes chemotherapeutisches Mittel wird heute eine Fortentwicklung über die Thiosemicarbazone, das I s o n i k o t i n s ä u r e h y d r a z i d, abgekürzt INH genannt, anerkannt, bekannt auch unter den Handelsnamen „N e o t e b e n", „R i m i f o n" u. a. *(H. A. Offe und W. Siefken);* Dosierung 5 bis 7,5 mg/kg Körpergewicht täglich. Die heute verbreitete Auffassung der chemotherapeutischen Behandlung der Lungentuberkulose der erfahrensten Tuberkuloseärzte ist wohl die, daß man eine orale Dauerbehandlung mit den genannten Dosen durchführt, mindestens 1/2 bis 3/4 Jahr lang. Eine R e s i s t e n z kann sich gegenüber allen in der Therapie der Tuberkulose bisher angewendeten Heilmitteln entwickeln, sowohl gegenüber Streptomycin, Paraaminosalizylsäure (PAS), Thiosemicarbazonen und sogar gegenüber der weitaus wirkungsvollsten Verbindung, dem INH.

„Conteben": $CH_3—CO—NH—\langle\ \rangle—CH{=}N—NH—CSNH_2$

„Neoteben" oder INH: $N\langle\ \rangle—CO—NH—NH_2$.

Um bei Patienten mit INH-resistenten Keimen auf die Dauer noch bessere therapeutische Erfolge als mit erhöhten INH-Dosen zu erzielen, dürfte sich die Kombination von INH mit den längst in der Therapie der Lungentuberkulose auch allein bewährten Thiosemicarbazonen besonders empfehlen, z. B. eine Kombination von „Neoteben" + „Conteben". Im „N i c o t e b e n" liegt eine solche zweckmäßige Kombination von 8 Teilen „Neoteben" und 2 Teilen eines anderen sehr wirksamen Thiosemicarbazons, des Isonicotinaldehyd-Thiosemicarbazons, fertig vor.

Während der chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose hat sich also herausgestellt, daß man mit dem **Auftreten von Resistenzerscheinungen** gegenüber allen uns bekannten Heilmitteln rechnen muß. So gibt es Stämme, die gegenüber PAS und Streptomycin vollkommen unempfindlich werden; bei anderen geht die Anpassung so weit, daß sie in Gegenwart von Streptomycin besser wachsen als ohne Streptomycin. Nur gegenüber den Thiosemicarbazonen ist die Anpassungsfähigkeit der Tuberkelbazillenstämme geringer; „Conteben"-resistente Stämme sind gegenüber PAS- und „Streptomycin"-resistenten Stämmen selten. Häufig sind leider auch INH-, d. h. also „Neoteben"- resp. „Rimifon"-resistente Stämme, also resistent gegenüber den weitaus besten Mitteln, die wir zur Bekämpfung der Tuberkulose in der Hand haben. Man kann deshalb oft nur 3—4 Monate mit „Neoteben" erfolgreich behandeln, dann beginnen die Stämme bereits resistent zu werden. Man kann dem noch eine Zeit lang durch Erhöhung der Dosen begegnen, dann aber muß man Kombinationspräparate anwenden, am besten „Neoteben" und Thio-

semicarbazone kombiniert; „Neoteben"-resistente Stämme sind nämlich gegenüber Thiosemicarbazonen, z. B. „Conteben", empfindlicher als normale Stämme, so daß man mit kleinsten, sicher unschädlichen Dosen von Thiosemicarbazonen auskommt, die sich am „Conteben" als erste überhaupt chemotherapeutisch wirksame Präparate bei Lupus, Lungen-Tb., Nieren-Tb., Knochen-Tb. und noch vielen anderen extrapulmonalen Tb-Formen bewährten, und zwar in Dosen von 1,5 bis 2 mg/kg. Wenn man heute „Conteben" oder andere Thiosemicarbazone in Kombination mit „Neoteben" anwendet, genügen noch viel kleinere Dosen, z. B. 0,5 mg/kg. Um die Dosierung zu erleichtern und Fehler auszuschließen, sind Kombinationspräparate wie „Nicoteben" geschaffen worden, die man einfach wie „Neoteben" allein dosiert und die dann die gegenüber „Neoteben"-resistenten Stämmen wirksame Thiosemicarbazonkomponente enthält. Auch „Streptomycin" ist gegenüber „Neoteben"-resistenten Stämmen wirksam, verliert aber auch sehr rasch seine Wirkung, so daß sich dann „Neoteben"- + „Streptomycin"-resistente Stämme ausbilden. „Streptomycin" hat bei resistenten Stämmen gegenüber den „Neoteben"- + Thiosemicarbazon-Kombinationen so geringe Hemmwerte wie gegenüber normalen Stämmen, etwa bei 1 : 100 000, während die „Neoteben"-Thiosemicarbazon-Kombination sogar 100mal stärker wirkt. „Streptomycin" sollte man also nur noch für Sonderfälle reservieren, z. B. als Operationsprophylaxe, bei Tb.-Meningitis und Miliartuberkulosen, aber auch nie allein, sondern in Kombination mit dem ja viel wirksameren „Neoteben". Außer der „Neoteben"-Thiosemicarbazon-Kombination gibt es auch Präparate, die allein schon gegenüber „Neoteben"-resistenten Stämmen sowie auch zugleich gegenüber „Neoteben"- + Thiosemicarbazon-resistenten Stämmen wirksam sind, falls solche einmal zur Entwicklung kommen (Vortrag: Frankfurt a. Main, 17. 9. 1956). Die resistenten Stämme sind bisweilen deutlich weniger virulent als normale Tb.-Bazillen. Es fragt sich, ob sie bei natürlicher Infektionsmöglichkeit überhaupt noch gefährlich sind. Man kann aber durch die heute bestehenden Möglichkeiten die Tuberkulose nicht nur bei Infektionen mit normalen Stämmen, sondern auch bei resistenten Stämmen wirkungsvoll behandeln, falls diese resistenten Keime nicht avirulent genug sind. Nach Durchführung einer Behandlung mit „Neoteben" allein — für die Dauer von 12 Wochen — sollte man zur Behandlung mit „Nicoteben" oder einer anderen zweckmäßigen Kombination von INH und Thiosemicarbazonen übergehen.

Andere Verbindungen, z. B. „I v e r s a l" sowie Streptomycin, sind gegenüber INH- und zugleich Thiosemicarbazonresistenten Stämmen wirksam. Man könnte diese also noch zusätzlich zu „Nicoteben" verwenden, wenn einmal Stämme mit dieser Doppelresistenz auftreten sollten. Außerdem fanden wir gegenüber diesen Stämmen in hohen Verdünnungen hemmwirkungzeigende Verbindungen aus der Reihe der stickstoff- und sauerstoffhaltigen Heterozyklen bzw. der heterozyklischen Chinone. Ob solche gegen INH- und zugleich Thiosemicarbazon-resistente Stämme wirksamen Verbindungen jeweils notwendig sein werden und zum Einsatz kommen müssen, kann erst die Zukunft lehren, denn bisher sind solche Stämme außerordentlich selten. Auch gegenüber allen anderen Stämmen mit Doppelresistenz resp. dreifach resistenten Stämmen genügt „N i c o t e b e n". Es wirkt gegenüber zugleich PAS-, Streptomycin- und INH-resistenten Stämmen z. T. noch in Verdünnungen 1 : 100 Millionen. Man sollte nicht — wie es so oft unzweckmäßigerweise geschieht — „Streptomycin" schon am Anfang einer Behandlung geben und eine Streptomycinresistenz erzeugen, weil es dann später für die letzten Notfälle, z. B. in der Kombination von „Nicoteben" + Streptomycin, nicht mehr eingesetzt werden kann.

Alle Maßnahmen, die nicht zu einer so weitgehenden Ausheilung der Tuberkulose führen, daß Neuansteckungen nicht mehr möglich sind — ganz gleich, ob durch konservative Heilstättenbehandlung, harmlose chirurgische Eingriffe wie Pneumothorax oder selbst schwerste, gefährliche, oft verstümmelnde chirurgische Eingriffe oder Chemotherapie —, sind Halbheiten angesichts des entscheidenden Endzieles, der völligen Ausrottung der Tuberkulose. Vielen Maßnahmen sieht man von vornherein an, daß sie nicht erfolgreich sein können. Es schien oft, als ob wir den klaren Blick auf das Ziel verloren hätten. Jetzt aber bestehen m. E. begründete Aussichten, daß wir — trotz aller noch bestehenden Schwierigkeiten, die bisher ein Aufhören der dauernden tuberkulösen Neuansteckungen geradezu unmöglich machten — vielleicht doch noch durch die Chemotherapie zum Ziele kommen können, und zwar auf zwei Wegen: erstens durch die frühzeitige optimale, kombinierte Krankenhaus- oder Heilstättenbehandlung und Chemotherapie bringt man alle Tuberkulösen so weit, daß schließlich bei der Entlassung keine Bazillen mehr ausgeschieden werden oder aber, wenn sie noch Bazillen ausscheiden, so avirulente, daß diese auf natürlichem Wege zu keinen Neuansteckungen mehr führen. Besser aber noch wäre der zweite, heute durchaus möglich erscheinende Weg, daß wir in Zukunft jede Tuberkulose so frühzeitig konservativ durch Liegekuren oder chemotherapeutisch so behandeln, daß die Entstehung einer Kaverne in der Lunge, ja überhaupt eine offene Tuberkulose in irgendeiner Form von vornherein vermieden wird und, falls sie ausnahmsweise auftritt, sofort Isolierung bis zur Ausheilung veranlaßt wird. Nur auf diesen beiden Wegen sehe ich die Möglichkeit zur Ausrottung der Tuberkulose, da einfachere, noch natürlichere Forderungen einer wirksamen Isolierung Offentuberkulöser oder ihre Ausheilung durch die bisherigen Behandlungsmethoden und Heilstättenbehandlung allein fehlgeschlagen sind.

Die großen Erfolge der Chemotherapie der akuten bakteriellen Infektionen sowie die großen, nie erhofften Erfolge bei der gefürchtetsten chronischen Infektionskrankheit, der Tuberkulose, legten den Gedanken nahe, auch die Geschwülste, den **Krebs und andere Geschwulstformen**, wie Sarkome und die Leukämien, chemotherapeutisch, d. h. mit Medikamenten, anzugehen: man mußte nach Substanzen suchen, die wie die Sulfonamide oder Antibiotika gegen Bakterien nunmehr auch das Wachstum der malignen Tumorzellen der Krebse oder Sarkome hemmen sollten. Daß diese Aufgabe noch schwerer sein würde, als ein Chemotherapeutikum gegen Bakterien zu finden, war von vornherein klar, da Bakterien körperfremde Gebilde mit einer unterschiedlichen Zusammensetzung und einem unterschiedlichen Stoffwechsel gegenüber den menschlichen Körperzellen sind; Krebszellen aber sind aus den Körperzellen selbst hervorgegangene Zellen mit einem viel geringeren Unterschied gegenüber normalen Körperzellen. Nach den grundlegenden Untersuchungen einer ganzen Pathologengeneration zeigen zwar auch Krebszellen ein anderes Aussehen und eine andere Zusammensetzung als normale Körperzellen, von denen aus sie sich durch Einwirkung sehr verschiedenartiger Schädigungen entwickeln; aber die Unterscheidung ist oft schwer und zuweilen unmöglich. Durch die genialen Arbeiten *Otto Warburgs* in Berlin wurde gezeigt, daß Krebszellen auch einen anderen Stoffwechsel besitzen als normale Körperzellen. Sie beziehen ihre Energie in der Hauptsache nicht aus der Atmung, sondern aus einer Gärung. Sie gären nach *Warburg* kaum weniger stark als wilde Hefen.

Es wäre das natürlichste und einfachste, alle Schädigungen zu vermeiden, die zur Entwicklung einer Krebszelle aus einer normalen Körperzelle führen. Das ist weitgehend möglich, im besonderen durch eine heute weit ausgebaute Gewerbehygiene bei sogenannten Berufskrebsen, durch Vermeidung starken Zigarettenrauchens und vor allem des sogenannten Inhalierens beim Rauchen, durch Vermeidung der Einatmung von Autoabgasen usw., denn im Zigarettenrauch und in den Autoabgasen sind bestimmte hoch krebserzeugende Substanzen nachgewiesen. Es ist kaum zu verstehen, daß Mütter mit ihren Kindern Erholung auf Straßen mit regem Autoverkehr suchen und nicht auf Grünplätzen, Spielplätzen usw., die fernab vom großen Verkehr liegen, obwohl auch das oft gut möglich wäre. Aber selbst wenn man alle diese Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung eines Krebses einhalten würde, auch

z. B. eine unzweckmäßige Ernährung, allein jede Überernährung, blieben noch bekannte und unbekannte Schädigungen genug, die im höheren Alter zum Krebs führen können. Wer vermag sich z. B. gegen die krebserzeugenden Strahlenwirkungen nach Atombombenversuchen zu schützen? So wird trotz möglichst weitgehender Prophylaxe immer eine Therapie notwendig sein, d. h. Heilung eines entstandenen Krebses. Die Therapie liegt heute in erster Linie in den Händen der Chirurgen und Strahlentherapeuten und muß es auch bleiben, bis andere bessere Heilmethoden gefunden sind. Die Chemotherapie befindet sich erst ganz im Beginn der Entwicklung; sie bemüht sich, dem Chirurgen und Strahlentherapeuten noch zusätzliche Hilfsmittel zur Behandlung zur Verfügung zu stellen. Leider sind nur allzuoft durch unrichtige Meldungen in der Tagespresse und in illustrierten Zeitschriften Hoffnungen bei den Kranken erweckt worden, die noch nicht zu erfüllen sind. Die Substanzen, die uns unsere Chemiker zur Verfügung gestellt haben und die eine wachstumshemmende Wirkung auf den Krebs ausüben, hat man in Anlehnung an die Bakteriostatika oder Bakterienhemmstoffe, z. B. die Sulfonamide, auch **Zytostatika** *(L. Heilmeyer)* genannt, d. h. das Krebszellwachstum hemmende Substanzen. Zu solchen Substanzen gehören heute u. a. die alkylierenden Verbindungen, z. B. TEM, „Mitomen" u. a., besonders auch die in den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen von *S. Petersen und W. Gauss* hergestellten Aethylenimin-Chinone („Bayer E 39", „Bayer A 139" u. a.). In England ist das „Myleran" im Gebrauch, in den USA „Thiotepa", „Chlorambucil" u. a.

Leisten diese Substanzen denn überhaupt klinisch schon etwas, so daß wir es verantworten können, sie anzuwenden? Diese Substanzen wirken nur in einem gewissen Umfange spezifisch — sicher nicht so, wie wir es uns theoretisch wünschen möchten —, aber sind denn die anderen Methoden, die wir anwenden, soviel besser? Mit chirurgischen Eingriffen versuchen wir, was aber auch nur selten gelingt, ohne daß Rezidive und Metastasen auftreten, die gewucherten Tumorzellen möglichst radikal zu entfernen. Geeignet sind aber auch nur allerfrüheste Fälle für eine aussichtsreiche Behandlung, denn schon jedes Verlagern, jedes Quetschen des Tumors bei der Operation begünstigt die Metastasierung. Schon mit dem Palpieren von Tumoren sollte man äußerst zurückhaltend und vorsichtig sein, denn auch schon dadurch werden Tumorzellen leicht in die Umgebung gepreßt und verursachen verstärktes Wachstum und Metastasierung.

Mit Strahlen und Chemotherapie versuchen wir, Tumorzellen zu vernichten. Aber auch das sind noch relativ grobe Methoden, bei denen bisher auch immer noch normale Zellen getroffen und geschädigt werden. Mit zu hohen Strahlendosen können wir sogar die normale Abwehrkraft des Körpers ganz vernichten. Man ist daher logischerweise heute schon gar nicht mehr bemüht, noch immer größere Strahlendosen anzuwenden, sondern versucht immer mehr, mit den kleinsten noch sicher wirksamen Dosen auszukommen.

In der Therapie der malignen Tumoren hat sich inzwischen eindeutig herausgestellt, bei welchen Tumoren und in welchem Stadium man mit Aussicht auf Erfolg operieren kann und wann nicht mehr. Bei gewissen Tumoren sind die Ergebnisse der Operation am besten, bei anderen wiederum die Bestrahlungen. Für die Chemotherapie bleiben vorerst nur die Tumoren übrig, die sich weder für eine Operation noch für eine Bestrahlung eignen, bei denen meistens schon vergeblich operiert worden ist und bei denen keine weiteren Bestrahlungen möglich sind. Der Chemotherapie fällt daher die schwerste Aufgabe zu. Man wird also nicht erwarten können, daß die Chemotherapie wie mit einer Zauberformel alle diese aussichtslosen Fälle noch heilen kann. Hauptanwendungsgebiet der Chemotherapie waren bisher die **Leukämien.** Hierbei macht sich bereits eine gewisse Spezifität einzelner Substanzen bemerkbar. „Myleran" wirkt bei chronischen myeloischen Leukämien, „Chlorambucil" bei chronischen lymphatischen Leukämien.

„Bayer E 39" = 2,5-Bis-aethyleniminbenzochinon-1,4 (schwer wasserlöslich; gut löslich in Alkohol)

$CH_3 . CH_2 . CH_2 . O$ — [Benzochinon mit 2 Aethylenimin-Gruppen ($N<CH_2, CH_2$)] — $O - CH_2 . CH_2 . CH_3$

und sein wasserlösliches Derivat „Bayer A 139" oder „E 39 solubile"

$H_3CO . CH_2 . CH_2 . O$ — [Benzochinon mit 2 Aethylenimin-Gruppen ($N<CH_2, CH_2$)] — $O - CH_2 . CH_2 . OCH_3$

wirken sowohl bei myeloischen wie auch bei lymphatischen Leukämien und sicherlich z. T. auch bei lokaler Anwendung bei echten Karzinomen und besonders Sarkomen, worüber aus dem Gebiet namentlich der Otolaryngologie *H. Loebell* und *K. H. Bauer* (Krebsarzt [1957]) sowie *A. Herrmann* (*Oncologia*, Basel-New York [1957]), berichteten. Diese Substanzen verhindern in Verdünnungen 1 : 100 000 bis 1 : 1 Million — Tumorzellen zugesetzt — schon nach kurzer Zeit die Transplantierbarkeit. Beim *Yoshida*-Sarkom der Ratte und beim *Walker*-Karzinom der Ratte wirken zum Beispiel Verdünnungen von 1 : 1 Mill. noch sicher, bei Mäusetumoren meistens erst Verdünnungen 1 : 10 000 bis 1 : 100 000. An menschlichen Tumorzellen (HeLa-Stamm) wies *Bierling* eine Wirkung von 1 : 100 000 auf die Nukleolen nach, die zur Auflösung der Tumorzellen führen. In diesem Test noch wesentlich wirksamer bis zur Verdünnung 1 : 1 Milliarde wirkte das folgende von *W. Gauss* hergestellte Trisaethyleniminochinon:

[Benzochinon mit 3 Aethylenimin-Gruppen ($N<CH_2, CH_2$)]

Es ist aber die Frage, ob beim Menschen nicht der bessere zytostatische Effekt durch die etwas höhere Toxizität beeinträchtigt wird. Die gute chemotherapeutische Wirksamkeit auch dieser Substanzen zeigt der folgende Tierversuch:

Ratten, geimpft am 24. Juli 1957, Behandlungsbeginn am 8. August 1957, als die Tumoren haselnußgroß waren:

	Anzahl der Tiere	Größe der Tumoren am 21. 8. 1957
Anfangskontrollen:	10	3 walnußgroß, die übrigen fast walnußgroß.
Trisaethyleniminochinon (Dosis 14 Tage 0,5 ccm 0,0001% s.c. pro 100 g)	10	nach der 1. Behandlungsperiode (14. August) sind 4 Tumoren verschwunden. Nach einer 2. Behandlungsperiode mit 0,001% Lösung sind 8 Tumoren verschwunden. Auch die 2 übrigen hatten sich verkleinert.
Endkontrollen:	10	die Hälfte walnußgroß, die übrigen fast walnußgroß.

Wie vollkommen möglich es ist, durch parenterale Behandlung mit „Bayer E 39" resp. „Bayer A 139" Tumoren bei Ratten zum Verschwinden zu bringen, haben wir vielfach histologisch kontrolliert. Es blieben nur kleine Narben übrig, und es traten keine Rezidive auf. An den Organen der geheilten Tiere waren keine makroskopischen und auch keine histologisch erfaßbaren Veränderungen nachzuweisen, wenn die

Behandlung mit optimalen Dosen des jeweiligen Präparates durchgeführt wurde. Auch Gewichtsverluste traten bei dieser Behandlung nicht auf.

So führte beispielsweise eine 20malige parenterale Behandlung haselnußgroßer *Yoschida*-Sarkome mit Dosen von 0,5 ccm der 0,01%igen und sogar noch der 0,001%igen Lösung von „Bayer E 39" zum restlosen Verschwinden vieler Tumoren bei allgemeiner Gewichtszunahme der Tiere sowie gutem Befinden. Ebenso wirkte die Injektion oder orale Darreichung des Präparates „Bayer A 139": Gewichtszunahme der behandelten Tiere innerhalb von 2 Monaten beispielsweise von 130 g auf 196 g, von 135 g auf 199 g usw.

Die den Stoffwechsel der Tumorzellen zu 50% hemmenden Konzentrationen (Mol/l) sind nach *J. Pütter* die folgenden:

	Atmung	aerobe Glykolyse	anaerobe Glykolyse
„Bayer E 39"	0,0001	0,00005	0,0001
„Bayer A 139"	0,0001	0,00004	0,00015
Trisaethyleniminochinon	0,004	0,000009	0,000025
TEM	0,00014	0,001	0,002

Durch eine sehr einfache lokale Behandlung inoperabler Magenkarzinome hat *Boshamer* bemerkenswerte Lebensverlängerungen erzielt, und zwar am besten und einfachsten in der Weise, daß man 10 mg „Bayer E 39" aus Ampullen in Alkohol gelöst — in einem Cognak oder Likör — dem Patienten morgens und abends verabreicht. Einen weiteren eindeutigen Beweis über die Wirkung von „Bayer E 39" bei Augenlidkarzinomen — z. T. mit besserem kosmetischem Effekt als durch Operation — teilte kürzlich der Direktor der Universitäts-Augenklinik in Wien, *A. Pillat*, mit.

Auch bei noch weiteren als den schon angeführten Tumorpatienten, die von Chirurgen und Strahlentherapeuten aufgegeben waren, erreichte *Wolf* durch Chemotherapie nach seinen Mitteilungen noch zu 25—30% klinisch eindeutige Besserungen, natürlich keine Heilungen. *J. Wolf* als Internist hat die ärztlich sorgfältigst beobachteten Besserungen des Allgemeinzustandes bei diesen hoffnungslosen Fällen immer an die erste Stelle gesetzt und ist deshalb oft angegriffen worden, weil diese nicht genügend objektivierbar sind. Aber ist das nicht auch schon für den Arzt ein Gewinn, wenn er dem Kranken die Schmerzen nimmt, ihm neue Hoffnung gibt und das Allgemeinbefinden sich eindeutig bessert? In einer Reihe von Fällen hat aber *Wolf* bei diesen hoffnungslosen, inoperablen, nicht mehr bestrahlbaren Kranken auch noch objektiv feststellbare Besserungen gesehen, z. B. Verkleinerungen sichtbarer Tumoren sowie im Röntgenbild feststellbare Verkleinerungen. Auch andere Kliniker und Ärzte haben ähnliches berichtet.

Die Gefahr der Anwendung liegt in der Schädigung auch normaler Gewebe, besonders des Knochenmarks und der weißen Blutzellen, besonders wenn große Dosen erforderlich sind. Man gibt deshalb kranken Patienten in der Regel nie mehr als 20 mg „Bayer E 39" resp. „Bayer A 139" i.v. bis zu Gesamtdosen von 200—300 mg und geht dann zur oralen Dauerbehandlung über, eventuell unter Einschiebung von Pausen zur Regeneration des Knochenmarks. Längere Pausen sollte man aber nie machen wegen der Gefahr vorzeitiger Rezidive, und 3mal 5 mg „Bayer E 39" per os möglichst 1 Jahr oder länger geben *(Hesse u. a.)*.

Die Chemotherapie des Krebses befindet sich in der allerersten Entwicklungsphase, aber sie ist ausbaufähig! Durch Zusammenarbeit von Chemie und Medizin — sowohl der experimentellen wie der klinischen Medizin — sind wir verpflichtet, das für den Patienten herauszuarbeiten, was ihm am dienlichsten ist, ohne übersteigerten Optimismus, aber auch ohne lähmenden Pessimismus. Wenn man alle Tumoren so früh wie *A. Pillat* die Karzinome des Augenlides chemotherapeutisch behandeln könnte, würde man vielleicht viele erfassen und durch Chemotherapie heilen können. Nach *K. Boshamer* (Vortrag International College of Surgeons, Wien, Oktober 1957) sind bei Blasenkarzinomen sogar schon sehr gut verträgliche Antimetaboliten wie das Thyminderivat DG 428 so wirksam, daß 3 Blasenkarzinome klinisch völlig verschwanden. Bei allen damit in Dosen von 6mal 10 mg täglich behandelten Patienten traten klinische Besserungen und sehr rasch Nachlassen der Schmerzen ein. Selbst bei Behandlung über 1 Jahr lang traten keine Schädigungen des Blutbildes oder andere unerwünschte Nebenwirkungen auf. Man muß diese Mittel allerdings mindestens 1/4 Jahr geben können. Ihre Wirkung kommt erst bei längerer Dauer zur Geltung. Patienten, die also nur kürzere Zeit als 1/4 Jahr behandelt werden können, sollte man zur Bewertung nicht heranziehen. So gut verträgliche, auf lange Dauer verabreichbare Zytostatika sollten in erster Linie auf Rezidive und Metastasen verhindernde Wirkung nach der Operation bei allen Arten von Tumoren überprüft werden. Immerhin zeigen schon die bisher vorliegenden Beobachtungen, daß nicht nur Leukämien — wie lange Zeit angenommen wurde — durch Zytostatika zu beeinflussen sind, sondern auch — wenn auch vorerst noch vereinzelt — echte Karzinome und Sarkome. Das scheint mir bisher das wichtigste Ergebnis für die Weiterentwicklung der Chemotherapie. Die im Experiment erarbeiteten Ergebnisse lassen sich also schon bei verschiedenartigen bösartigen Tumoren des Menschen bestätigen, wenigstens im Prinzip, und das ist für die ganze Weiterarbeit entscheidend.

In Amerika sterben zur Zeit über 200 000 Personen jährlich an Krebs *(P. E. Steiner)*, Cancer Research, Juli 1952. Wie *Lacassagne* vor kurzem in Berlin ausführte, sterben in Frankreich dreimal soviel Menschen an Krebs wie vor einigen Jahrzehnten. Das spricht nicht gerade für eine befriedigende Wirksamkeit unserer bisherigen therapeutischen Maßnahmen, selbst wenn man in Betracht zieht, daß heute die Menschen älter werden und mehr und mehr in das krebsgefährdete Alter hineinkommen, da soviel weniger Menschen als früher an akuten Infektionskrankheiten und an Tuberkulose sterben. Nach *K. H. Bauer* (1957) bleiben 82,1% der Krebskranken — auf die Dauer wenigstens — ungeheilt.

Vielleicht wird es in Zukunft, wenn uns genügend gut verträgliche Substanzen zur Verfügung stehen und wir gelernt haben, diese und auch die jetzt schon vorhandenen richtig zu handhaben — denn jede hochwirksame Arznei, verkehrt angewendet, ist Gift — einmal üblich werden, sie prophylaktisch anzuwenden, wie wir es ja heute vor einer jeden Operation bei bakteriellen Infektionen mit Sulfonamiden oder Antibiotika oder bei der Tuberkulose mit „Neoteben" oder Streptomycin tun. Man bedenke, daß man noch vor 20 Jahren Lippenfurunkel operierte. Heute wäre das ein grober ärztlicher Kunstfehler.

So wird sich auch in der Therapie des Krebses voraussichtlich schon in den nächsten Jahren vieles ändern. Ein sehr bekannter, bedeutender Wiener Chirurg, Professor *Denk*, fordert auf Grund seiner vorläufigen Erfahrungen schon heute grundsätzlich chemotherapeutische Prophylaxe vor jeder Krebsoperation. Aber alle Einzelfragen in dieser Hinsicht liegen noch unbeantwortet vor uns: ob es genügt, sie 1 oder 2 Tage vor der Operation i.v. oder durch Infusion zu beginnen oder schon 1—2 Wochen vorher, um den Tumor durch Vorbehandlung schon abzugrenzen und das infiltrative Wachstum zu verringern, ob man noch nach der Operation eine Zeitlang i.v. nachbehandeln und dann zur oralen Dauerbehandlung übergehen soll usw.

Die Chemotherapie der malignen Geschwülste mit den erwähnten und vielen anderen Substanzen, die nach experimentellen Erfahrungen Wirkung zeigen und verdienen, sorgfältigst bei allen Tumorarten des Menschen geprüft zu werden, wäre als Abschluß ein Höhepunkt der raschen und fruchtbaren Entwicklung der Chemotherapie der Protozoenerkrankungen, der Lues, der akuten bakteriellen Infektionen und der Tuberkulose; sie ist heute in den Bereich des Vorstellbaren gerückt.

Schrifttum: Bauer, E.: Die Anwendung von Bayer E 39 in der Otolaryngologie. Krebsarzt (1957), 3, S. 129. — Behnisch, R., Mietzsch, F. u. Schmidt, H.: Neue schwefelhaltige Chemotherapeutika. Angew. Chemie, 60 (1948), S. 113—115. — Boshamer, K.: Vortrag ü. chemother. Behandlung von Blasentumoren. Int. College of Surgeons, Wien, Okt. (1957). — Busch, L.: Präparat „Bayer" E 39. — Entwicklung und Erfahrungen (64 Literaturzitate). Ther. Ber., 29 (1957), S. 245. — Butler: Lancet (1940), 1, S. 1124—1125; ref. Zbl. Bakt. Ref., 140 (1941), 516, S. 93 Sulfathiazole in staphylococcal infections. — Colebrook, L. u. Purdie, A. W.: Behandlung von 106 Puerperalfieberfällen mit Sulfanilamid (Streptoid). Lancet (1937), S. 1237 u. 1291. — Domagk, G.: Patholog. Anat. u. Chemotherap. d. Infektionskrankheiten. Verlag Thieme, Stuttgart (1947). — Ders.: Über neue bakteriostat. u. chemotherap. im Experiment hochwirks. Chinon-Derivate. Sonderdr. aus Zschr. Verdau.-Kr., 15 (1955), H. 4—5. — Ders.: Besondere histolog. Befunde einer Tonsille bei chron. Gelenkrheumatismus. Vortrag gehalten auf dem Rheuma-Symposium in Stockholm vom 14. bis 18. 4. 1957. — Ders.: Weitere experimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie der Tuberkulose. Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Innere Medizin (55. Kongreß 1949). — Ders.: Histologische Veränderungen an exper. u. menschl. Tumoren nach Darreichung von Zytostatika. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 21, S. 801. —

Ders.: Die experimentelle Geschwulstforschung. Handb. d. Allg. Pathol., Bd. VI/3. — Ders.: Fortschritte auf dem Gebiet d. exper. Krebsforschung. Arb.-Gemeinschaft f. Forschung, H. 42a. — Ders.: Weitere Beobachtungen an Yoschida-Tumoren der Ratte. Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Pathol., 38. Tagg. (1954). — Ders.: Vorträge über Themen der Geschwulstpathologie. Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Pathol. 38. Tagg. (1954). — Ders.: Demonstration über das exper. Yoschida-Sarkom bei der Ratte. Arb.-Gem. Rhein.-Westf. Pathologen, Zbl. allg. Path. u. path. Anat., 92 (1954), S. 227. — Ders.: Welche therapeutischen Maßnahmen außer chirurgischen und strahlentherapeutischen sind bei bösartigen Geschwülsten wissenschaftlich fundiert und versprechen Entwicklungsmöglichkeiten? Therapiewoche, 5 (1954/55), 1/2, S. 1. — Ders.: Rückbildungserscheinungen an exper. Tumoren nach Behandlung mit Chinonderivaten. Third Int. Congress of Internal Medicine, S. 633. — Ders.: Was geht bei der Rückbildung chemotherapeutisch mit Chinonen behandelter Tumoren bei Versuchstieren vor sich? Zschr. ges. inn. Med., 9 (1954), 19/20, S. 982. — Ders.: Der heutige Stand der Chemotherapie der Tuberkulose. Med. u. Chem., 5 (1956). — Ders.: Chemotherapie der Tuberkulose. Vortrag zur Verleihung des Paul-Ehrlich-Preises am 17. 9. 1956 in Frankfurt a. M. — Ders.: Beitrag der exper. Forschung zum Problem der Resistenz der Tuberkelbazillen und ihrer Virulenz unter Chemotherapie. Zschr. Tuberk., 109 (1956), 3, S. 129. — Ders.: Stand und Ziel der Chemotherapie. Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med., 60. Kongreß (1954), S. 216. — Ders.: 20 Jahre Sulfonamid-Therapie. Ther. Ber., 27 (1955), S. 137. — Ders.: Neuere Erkenntnisse der Sulfonamidtherapie. Wien. med. Wschr., 104 (1954), 41, S. 817. — Ders.: Entwicklung der Chemotherapie. Berl. Gesundh.bl. (1954). S. 16. — Domagk, G., Behnisch, R., Mietzsch, F. u. Schmidt, H.: Über eine neue gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwissenschaften, 33 (1946), S. 315. — Domagk, G., Petersen, S. u. Gauß, W.: Ein Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Geschwülste. Zschr. Krebsforsch., 59 (1954), S. 617 bis 622. — Evans, Gaisford: Lancet (1938), 5988, S. 1305. „May and Baker 693." — Fink, W.: Kernveränderungen an Zellen von behandelten experimentellen Tumoren. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Pathol., 38. Tgg. (1954). — Fourneau, Tréfouel, Nitti, Bovel. C. R. Soc. Biol. (Paris), 101 (1937), 118, S. 210. — Gauß, W. u. Petersen, S.: Weitere Untersuchungen über Aethyleniminochinone und verwandte Verbindungen. Angew. Chemie, 69 (1957), 8, S. 252—257. — Gauß, W., Pestemer, M. u. Petersen, S.: Einige Bemerkungen zu der Arbeit von A. Marxer: Über 2,5-Bisaethyleniminohydrochinon, eine karzinostatisch wirksame Verbindung. Helv. chim. Acta, 39, 1, S. 330. — Halpern, B. N.: Schwere allerg. Zwischenfälle d. Penicillin. Ther. Umsch., 13 (1956), S. 186—187. — Heilmeyer, L.: Die Chemotherapie der Tuberk. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (55. Kongr. 1949). — Herrmann, A.: Über Krebsverhütung. Oncologia, Basel (1957). — Jühling, L.: In-vitro-Versuch für den Einfluß von Chinonen und Chinon-Aethylenimin-Derivaten auf Atmung und Gärung verschiedener Zellen und Gewebe. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path. (38. Tgg. 1954). — Klee, Ph.: Die Thiosemikarbazone (I, V, VI) in der Tuberkulosetherapie. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (55. Kongr. 1949). — Klee, Ph. u. Römer, H.: Prontosil bei Streptokokkenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. (1935), S. 253. — Kuhlmann, F.: Die Chemotherapie der Darmtuberkulose. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (55. Kongr. 1949). — Loebell, H.: Zur Chemotherapie der Kopf- und Halstumoren. Med. Klin., 52 (1957), 19, S. 820—822. — Mietzsch, F.: Die Chemotherapie der Tuberkulose. Angew. Chem., 63 (1951), S. 250—258. — Mietzsch, F. u. Behnisch, R.: Therapeutisch verwendbare Sulfonamide und Sulfonverbindungen. Angew. Chem., 2. Aufl. (1955). — Offe, H. A., Siefken, W. u. Domagk, G.: Neoteben, ein neues hochwirksames Tuberkulostatikum, und die Beziehung zwischen Konstitution und tuberkulostatischer Wirksamkeit von Hydrazinderivaten. Naturwiss., 39 (1952), S. 118. — Dies.: Hydrazinderivate und ihre Wirksamkeit gegenüber Mycobacterium tuberculosis. Zschr. Naturforsch., 7b (1952), S. 446. — Petersen, S. u. Domagk, G.: Über chemotherapeutisch wertvolle Chinonderivate. Naturwiss., 41 (1954), H. 10—12. — Dies.: Petersen, S., Gauß, W. u. Urbschat, E.: Synthese einfacher Chinonderivate mit fungiziden, bakteriostatischen und zytostatischen Eigenschaften. Angew. Chem., 67 (1955), S. 217—231. — Pillat, A.: Zytostatikum E 39 bei malignen Lidgeschwülsten. Ther. Ber., 29 (1957), S. 264 u. Sitzung der Med. Ges. Münster i. Westf., 28. 11. 1957. — Silvestre, W. u. Rocca, R.: Behandlung der fortgeschrittenen Metastasen des Brustkrebses mit E 39 (Schilderung eines Falles). Bol. Centr. estud. Rio de Janeiro, 9 (1957), S. 137—145. — Whitby: Lancet (1938), 6011, S. 1095. Chemotherapie bakterieller Infektionen. — Wolf, H. J. u. Gerlich, N.: Die klinische Anwendung von Aethylenimino-Chinonen bei Tumorkranken. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 806—811.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Domagk, Wuppertal-Elberfeld, Jägerstr. 11.

DK 615.7 (091)

100 Jahre Hämatologie

von L. HEILMEYER und H. MERKER

Zusammenfassung: Ausgehend von den Anfängen einer wissenschaftlichen Hämatologie bei Virchow und einigen Vorläufern wird unter Mitberücksichtigung des Zeitgeistes um die Mitte des vorigen Jahrhunderts der Versuch unternommen, die Weiterentwicklung dieses Teilgebietes der Medizin an Hand einiger wesentlicher Entwicklungsschritte aufzuzeigen. Im Zentrum steht, die alten humoralpathologischen Vorstellungen verdrängend, Virchows Zellularpathologie. Die auf ihr fußende Entwicklung des leukämischen Krankheitsbildes und der perniziösen Anämie werden als Beispiele umrissen, letztere besonders im Hinblick auf eine erfolgreiche, bis in die Gegenwart reichende naturwissenschaftliche Durchforschung dieser Erkrankung. Auf derselben Basis haben die hypochromen Anämien ihre Aufklärung als Symptome einer Eisenmangelerkrankung erfahren. Eine weitere Betrachtung gilt einigen hämatologisch-morphologischen Arbeitsmethoden, und in diesem Zusammenhang wird die grundlegende und wegweisende Bedeutung der Arbeiten Paul Ehrlichs für die hämatologische Forschung überhaupt betont. Es wird gezeigt, wie durch Einführung der Sternalpunktion in ihrer vereinfachten Technik in Verbindung mit hämatologischen Färbemethoden die Brücke geschlagen wird zu einer allgemeinen auf Ausstrichuntersuchungen beruhenden klinischen Zytologie. Weitere Abschnitte behandeln kurz die bis in das vorige Jahrhundert zurückreichende Entwicklung der Immunhämatologie und der Gerinnungsphysiologie, welch letztere durch ihre Erkenntnisse unmittelbar praktische Bedeutung gewonnen hat. In der Immunhämatologie sind es die „pathogenen Immunoreaktionen" durch Iso-, Auto- und allergische Antikörper, deren Aufdeckung im historischen Zusammenhang beleuchtet wird. Auf die große Bedeutung des pathogenetischen Prinzipes der Autoaggression, das eine Neuorientierung verschiedener Erkrankungen nicht nur in der Hämatologie erforderlich macht und eine wesentliche Erkenntnis jüngster Blutforschung mit breiter Einstrahlung in die Gesamtmedizin darstellt, wird besonders eingegangen. In der Gerinnungslehre erfolgt nach Erwähnung der Thrombozytenfunktionen die kurze Behandlung der klassischen Gerinnungstheorie und der Entdeckung der vier ersten Gerinnungsfaktoren sowie hierauf aufbauend skizzenhaft die Darstellung weiterer Entwicklungsschritte. So wird deutlich, wie im Laufe von 100 Jahren naturwissenschaftlich gerichteter hämatologischer Forschung die einzelnen Zweige der Hämatologie schließlich einmünden in Anwendungsgebiete, die den Rahmen einer eigentlichen Hämatologie sprengen: Die morphologische Richtung ging über in die allgemeine klinische Zytologie, die Immunhämatologie deckte das für die gesamte Medizin wichtige Prinzip der Autoaggression auf, und die praktisch wichtigen Erkenntnisse der Gerinnungsphysiologie

Summary: Referring to the early beginnings of a scientific haematology under Virchow and several predecessors and to the spirit of the age around the middle of the past century, the author attempts to outline the evolution of this branch of medicine and describes its various fundamental stages. The centre of the whole development is Virchow's cellular pathology which replaced all the old conceptions of humoral pathology. As examples, the development of the clinical picture of leucaemia and of pernicious anaemia are described. The latter especially has been the subject of succesful scientific investigations up until the present times. On the same basis, hypochromic anaemias have been clarified as symptoms of an iron dificiency. Further reflections concern the haematological-morphological test-methods. The fundamental and indicative value of Ehrlich's scientific work for haematologic research is emphasized. It is shown how the introduction of the sternal puncture in its simplified form, in conjunction with haematological stain-methods, bridged the gap over to a general clinical cytology based on examinations of blood-smears. Further sections of this article briefly deal with the development of the physiology of blood-coagulation since the last century. The latter particularly gained practical significance. Regarding immuno-haematology, there are the "pathogenic immuno-reactions" by iso-, auto-, and allergic antibodies the clarification of which is described in connection with historical development. The great significance of the pathogenetic principle of autoaggression is particularly emphasized. This principle, being the most important result of haematological research, resulted in a completely new classification of several disease not only in haematology, but also exerted an influence on general medicine. As to the science of blood-coagulation, the author mentions the functions of thrombocytes and briefly describes the classical theories of blood-coagulation and the discovery of the first four coagulation factors, finally, giving an outline of further stages of development. Description is given of how in the course of 100 years of scientific haematological research the individual branches of haematology finally unite into departments which are outside the scope of the intrinsic haematology. The morphological trend turned towards a general clinical cytology, immunohaematology discovered the principle of autoaggression which became important for the whole medical science. The practically important results of the physiology of blood-coagulation became not only useful for an adequate therapy of haemorrhages, but also for diagnosis, therapy, and prophylaxis of thromboses. Blood-coagulation tests have gained a definite place in the diagnostic measures of liver diseases. Humoral pathogenetic principles play a role in the latter

dienen nicht nur einer adäquaten Therapie der Blutungsübel, sondern auch dem Nachweis, der Therapie und Prophylaxe der Thrombose. Die Gerinnungsteste haben einen festen Platz in der Leberdiagnostik gefunden. Wenn bei den letztgenannten Zweigen der Hämatologie humoralpathogenetische Prinzipien eine Rolle spielen, so erlebt die Humoraldiagnostik im naturwissenschaftlichen Gewand ihre Wiederauferstehung in der modernen physikalisch-chemischen Analyse des Blutes, die im Zusammenhang mit den Untersuchungen von *Robin Fåhraeus* gestreift wird. Abschließend finden die Chlorose als nahezu verschwundene Bluterkrankung und durch Einwirkung chemischer Körper neuaufgetretene Erkrankungen des Blutes und seiner Bildungsstätten Erwähnung.

branches of haematology. As humoral pathological principles play a part in the last mentioned departments of haematology, humoral diagnosis again arises in its entirety in modern physical-chemical analysis of the blood, however, in scientific garb. This is mentioned in connection with the investigations of Robin Fährens. Finally, mention is made of chlorosis as being an almost disappearing disease of the blood, and new diseases, due to the effect of chemical substances on the blood and its formation centres, are referred to.

In der langen Geschichte der Lehre vom Blut, die sich bis in die griechisch-römische Antike zurückverfolgen läßt, bedeuten die letzten 100 Jahre zeitlich gesehen nur einen kurzen Abschnitt. Inhaltlich jedoch umfaßt dieser Abschnitt eine Periode unerhörten Aufschwunges und rascher Entwicklung nicht nur der Hämatologie, sondern aller Wissenschaft überhaupt mit einer Fülle von Forschungsergebnissen und Erkenntnissen, die durch Anwendung eines neuen Denkens gewonnen wurden. Analyse, Synthese, Induktion und Deduktion lösten als Denkmethoden um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die naturphilosophischen Spekulationen ab, mit deren Hilfe die Systeme *Schellings und Hegels* Probleme der empirischen Naturforschung zu lösen suchten.

An die Stelle der Naturphilosophie tritt die exakte Naturwissenschaft. Das Gesetz der Erhaltung der Energie war gefunden, Mikroskopie und Chemie begannen ihren Siegeslauf, die Synthese organischer Stoffe wurde in Angriff genommen. In der Medizin hatte *Virchow* fußend auf den Lehren *Schleidens* und *Schwanns* in den Jahren 1852 bis 1858 als Prinzip des Lebendigen im Gesunden und Krankhaften die Zellularbiologie und Zellularpathologie der Humoralpathologie gegenübergestellt[1]).

Und so begann man die 2300 Jahre lang in mancher Abwandlung bestehende Säftelehre, deren letzte Ausläufer wir noch bei *Rokitansky* finden, zu verlassen. Mit naturwissenschaftlichen Methoden studierte man Symptomatik und Organveränderungen bei Krankheiten und drang mit Hilfe des Mikroskops in die gestörten und veränderten Strukturen von Zellen und Organen vor. Alles war in fließender Entwicklung. Man beschrieb auch in der Hämatologie die Krankheiten zunächst nach den makroskopisch-pathologisch-anatomischen Veränderungen und nach dem klinischen Bild, um mit fortschreitender Kenntnis von den zellulären Blutbestandteilen immer mehr deren Charakteristika und die der Blutbildungsstätten herauszustellen.

So hatte *Thomas Hodgkin* 1832 den Versuch gemacht, aus dem großen Konglomerat unklarer, meist mit schwerer Anämie, Milz- und Leberschwellung, Drüsenschwellungen, Fieber, Blutungen und Kachexie einhergehender bösartig verlaufender Erkrankungen ein besonderes Krankheitsbild herauszuschälen. Der Versuch gelang nur unvollkommen. *Virchow* sagt darüber: Es finden sich unter den von *Hodgkin* beschriebenen Kranken Tuberkulosen, krebsige und möglicherweise syphilitische Fälle, und der Rest „ist wenig genau beschrieben." Das eigentliche morphologische Substrat der später nach *Hodgkin* benannten Erkrankung, der malignen **Lymphogranulomatose,** ist nach Abtrennung ähnlich verlaufender Zustände 1897 durch *Paltauf* und 1898 durch *Sternberg* erarbeitet worden.

In die Gruppe dieser unklaren marantischen Krankheiten hatte *Virchow* 1845 selbst durch Konzeption und Beschreibung des **leukämischen Krankheitsbildes** eine weitere Bresche geschlagen und damit den Grundstein zu einer wissenschaftlichen Hämatologie gelegt. Er mußte mit der bis dahin vorherrschenden Ansicht brechen, daß es sich bei der Weißblütigkeit um eine Eiterung des Blutes handele im Sinne einer Pyämie. Noch *John Hughes Bennet,* der kurz vor *Virchow* ebenfalls das Bild der Weißblütigkeit veröffentlichte, glaubte hierin den Hauptbeweis für die Eitertheorie gefunden zu haben. *Virchow* konnte schreiben: „Ich habe nachgewiesen, daß die morphologischen Eigenschaften des veränderten Blutes die Annahme einer eitrigen Umwandlung desselben nicht rechtfertigen, daß vielmehr die normal im Blute vorkommenden Körper in keiner Weise von den in Frage stehenden differieren. Ich vindiziere damit für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie . . . Es gibt in der Tat beim Menschen ein weißes Blut, wie es ein rotes gibt." (Med. Ztg. [1846], S. 164). *Virchow* konnte 1852 den letzten und bedeutungsvollsten Schluß seiner Forschungen ziehen, indem er zwei verschiedene Formen der Leukämie voneinander unterschied: Eine lienale und eine lymphatische. Dieser Schluß war bereits aus der mikroskopischen Beobachtung verschiedener weißer Blutzellformen bei den Leukämien gezogen und führte zu der für die ganze Lehre von den Blutkrankheiten fundamentalen Erkenntnis: . . . „daß die Elemente des Blutes bald aus den Lymphdrüsen, bald aus der Milz herstammen und daß die Dyskrasie eine sekundäre, von dem Organleiden abhängige ist, was die klinischen Beobachtungen bestätigen." (*Virchow:* Vorlesungen über die krankhaften Geschwülste [1864]).

Wenn wir der im Vordergrund stehenden morphologischen Forschungsrichtung in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts folgen, so ist es auch zweckmäßig, einen Blick auf die Forschungsmethoden und die technischen Hilfsmittel zu werfen. Die Erfindung des Mikroskops brachte die Möglichkeit der Auffindung von korpuskulären Bestandteilen im Blut. Der lange Weg ihrer Entdeckung begann bei *Swammerdam, Malpighi* und *Leeuwenhoek* in der Mitte des 17. Jahrhunderts. Er führte über *Hewson, Spallanzani, Joh. Müller, Donné, Virchow* zu *Max Schultze,* der 1865 mit Hilfe eines heizbaren Objekttisches die Lehre von den Blutkorpuskeln zu einem Höhepunkt führte. Er unterschied sie bereits nach Größe, Kernverhalten, nach ihrer Fortbewegung und nach den Granulationen ihres Plasmas, die zuerst *John Wharton* 1846 untersucht hat. Auch Phagozytoseversuche führte er als Vorläufer von *Elias Metschnikow* durch. Eine ganz neue Forschungsrichtung wurde jedoch durch *Paul Ehrlich* ins Leben gerufen. Nach dem Vorbilde *Robert Kochs* führte dieser Forscher 1880 Färbemethoden ein. Durch seine Arbeitsweise mit Bluttrockenpräparaten vereinfachte er die hämatologischen Untersuchungsmethoden entscheidend, machte sie damit einer breiten und allgemeinen Anwendung zugängig und befruchtete auf diese Weise gleichermaßen die spätere allgemeine klinische Zytologie.

Paul Ehrlich, einer der genialsten Biologen seiner Zeit, hat die naturwissenschaftliche Medizin und besonders die Hämatologie entscheidend beeinflußt. Er ist der Begründer der eigentlichen morphologischen Hämatologie. Aber auch die in jüngster Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnende Immunhämatologie fußt auf seinen Konzeptionen. Seine Bereicherung der hämatologischen Nomenklatur mit Namenschöpfungen wirft gleichzeitig ein Licht auf die Vielseitigkeit seines Schaffens. So gehen auf ihn die hämatologischen Begriffe Mastzellen, Myelozyten, polymorphkernige Leukozyten, aplastische Anämie, Normoblasten, Megaloblasten, Mikroblasten, Eosinophilie zurück. In der Immunologie stammen die Begriffe Rezeptor, Ambozeptor und Komplement von ihm, ohne daß damit Anspruch auf Vollzähligkeit der Aufzählung erhoben

[1]) Vergl. auch Fr. Büchner, Entwicklungslinien und Grenzen der Zellularpathologie. Vortrag geh. auf der 98. Versammlung d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Sept. 1954 in Freiburg i. Br.

werden soll. Die Färbung der Blutkörperchen führte er auf einen chemischen Prozeß im Protoplasma zurück: „Ich bin um so geneigter, diese Färbungen, in denen ich das Resultat eines chemischen, dem der Doppelsalzbildung analogen Prozesses sehe, für eine fundamentale chemische Differenzierung zu verwerten, als ich konstatiere, daß sich jede der Körnungen nur mit Farbkörpern von ganz bestimmten Eigenschaften verbände" (Z. Klin. Med. [1880], S. 555).

Wenn *Virchow* seine beiden Formen der Leukämie nicht nur nach der damals sehr schwierigen Beurteilung der weißen Blutzellen, sondern auch auf Grund des makroskopisch pathologisch-anatomischen Befundes unterschied, lehrte *Ehrlich* die Differenzierung der beiden Leukämieformen und der Leukämien überhaupt nicht mehr aufgrund verschiedener Symptome, sondern einzig und allein aufgrund der qualitativen Änderung des Leukozytenbildes. Es ist dies eine für die gesamte morphologische Blutforschung grundlegende Erkenntnis, die sich trotz jahrelanger Einwände von Histologen und Klinikern schließlich durchgesetzt hat. Jetzt erst gelang die eindeutige Abgrenzung der Leukozytose von der Leukämie, die noch immer große Schwierigkeiten gemacht hatte. Jetzt erst war für die Leukämien der Charakter einer Systemerkrankung entweder des lymphatischen oder des myeloischen Gewebes deutlich. *Paul Ehrlich* hatte mit Hilfe seiner Färbetechnik die Lehre der primären Organerkrankung im Sinne *Virchows* bewiesen.

Erst in den letzten Dezennien setzte sich allmählich die Erkenntnis durch, daß diese „Systemerkrankung" auf einer neoplastischen Entgleisung des Zellwachstums beruht — die Leukämie also einen Krebs des Blutes darstellt. Für die Erythropoese wurde dieses Geschehen von *Di Guglielmo* 1923 erstmals erkannt und das zugehörige Krankheitsbild als akute Erythrämie als paralleler Prozeß zur akuten Leukämie beschrieben. Das Pendant zur chronischen Leukämie entdeckten *Heilmeyer* und *Schöner* 1941.

Von der **Untersuchung der Blutbildungsstätten** am Lebenden waren weitere wichtige Fortschritte zu erwarten. 1868 hatten *E. Neumann* und 1869 *Bizzozero* die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung erkannt. Und *Neumann* war es auch, der auf die Erkrankung des Knochenmarks bei Leukämie hinwies (1870) und das Knochenmark in den Mittelpunkt der Betrachtung rückte. Er vertrat immer entschiedener die Auffassung, daß jede Leukämie myelogener Natur sei, was sich jedoch als unrichtig erwies. 1876 beobachtete *Mosler* einen 45j. Schiffskapitän, dessen Sternum sich sehr schmerzhaft zeigte. Er punktierte das Brustbein und . . . „es wurde eine blutig tingierte Masse mit der Kanüle herausgeholt, welche dieselben großen weißen Blutkörperchen, die im Blute so auffallend sind, in sehr reichlicher Menge zeigte, nebst sparsamen roten Blutkörperchen und Fetttröpfchen. Aus der überaus weichen Beschaffenheit des Knochens sowie dem Umstande, daß das Instrument in ein höhlenartiges Gebilde gelangte, ist mit Bestimmtheit die veränderte Beschaffenheit des Sternums zu erschließen und dadurch die Diagnose der medullären Leukämie zum erstenmal im Leben mit vollkommener Gewißheit bestätigt." (Berl. Klin. Wschr., 13 [1876], S. 702).

Von dieser ersten bioptischen Knochenmarksuntersuchung am Lebenden bis zur breiten Anwendung dieser wichtigen Untersuchungsmethode unter Gebrauch hämatologischer Färbe- und Ausstrichtechnik, deren Anwendung hierbei auf *Schilling* zurückgeht, nach Bekanntgabe seiner einfachen heute noch gebräuchlichen Technik durch *Arinkin* 1929 war es ein weiter Weg. Namhafte in- und ausländische Autoren sind an der Entwicklung beteiligt, durch die die klinische Hämatologie eine wesentliche Ergänzung und Ausweitung erfuhr und schließlich in die allgemeine klinische Zytologie überging. Neben Licht- und Dunkelfeldmikroskopie sind Fluoreszenzmikroskopie, Phasenkontrastmikroskopie und Elektronenmikroskopie moderne Forschungsmethoden des Morphologen geworden. Die panoptische Färbung, Vitalfärbungen und zytochemische Untersuchungsmethoden führen in der Gegenwart zu neuen Ergebnissen, und auf dem Gebiete der submikroskopischen Feinstrukturen beginnen sich bereits Morphologie und Biochemie die Hand zu reichen.

Eine der wichtigsten Entdeckungen *Paul Ehrlichs* auf dem Gebiete der morphologischen Hämatologie war der **Megaloblast**, in dem er das typische Blutsymptom der perniziösen Anämie 1880 beschrieb. Diese Erkrankung, ebenfalls in den anfangs erwähnten Formenkreis maligne verlaufender kachektischer Krankheitszustände mit dem führenden Symptom der Anämie gehörend, war von *Addison* 1849 und von dem Züricher Kliniker *Biermer* 1868—1872 beschrieben worden. Auch hier waren es allein die Symptome, die den erfahrenen Kliniker leiteten und erst später wurde der „spezifische" Blutbefund erkannt. Diese Erkrankung bietet ein imposantes Beispiel moderner naturwissenschaftlicher Forschung, die sie schließlich von einer klassischen Bluterkrankung in eine Stoffwechsel- und Mangelerkrankung von allgemein medizinischer Bedeutung übergeführt hat. Neben *Paul Ehrlich* gebührt vor allem *Naegeli* das Verdienst, den Charakter des echten Morbus *Biermer* als primäre Knochenmarkserkrankung mit megaloblastischer Blutbildung verteidigt zu haben gegenüber Strömungen, die unter dem Eindruck der Entdeckung symptomatischer reversibler Perniziosaformen hierin lediglich ein Symptom sehen wollten.

Er schrieb: „. . . mit aller Entschiedenheit muß ich der oft geäußerten Ansicht gegenübertreten, daß der megaloblastische Typus der Blutbildung sich einstelle, wenn die Anforderungen auf höchste steigen. Diese Art der Regeneration ist nicht von der Schwere, sondern vom Wesen und dem Charakter der Anämie abhängig." (Naegeli, Lehrb. 2. Aufl. 1912[2])).

Jahrzehntelang ging der Streit um die infektiöse oder toxische Ätiologie der Perniziosa. Alle therapeutischen Versuche erwiesen sich als vergeblich, bis 1926 *Minot und Murphy* bekanntgaben, daß die diätetische Behandlung der perniziösen Anämie mit L e b e r Erfolg verspreche. Damit war die letzte Phase in der Erforschung dieser Krankheit angebrochen, zu der eine weitere Entdeckung einen wichtigen Fortschritt bedeutete. *Castle* machte 1929 darauf aufmerksam, daß von der Magenschleimhaut des Gesunden ein spezifischer Stoff (Intrinsic faktor) sezerniert wird, der die Resorption des mit der Nahrung zugeführten antianämischen Wirkstoffes, des Extrinsic faktors (Vitamin B_{12}, wie wir heute wissen) ermöglicht und zusammen mit diesem das antiperniziöse Prinzip bildet. 1948 gelang in den USA in den *Merck*-Laboratorien und unabhängig davon in den englischen *Glaxo*-Laboratorien die Isolierung des Stoffes, dem die Bezeichnung V i t a m i n B_{12} gegeben wurde. Es setzte sodann das Ringen um die Strukturformel ein, das 7 Jahre dauerte. Im Herbst 1955 konnten *Todt* und *Hodgkin* zum erstenmal die vollkommene Strukturformel veröffentlichen. Auch andere Stoffe erwiesen sich auf perniziöse Anämie und verwandte Anämien als wirksam, so die 1941 entdeckte Folsäure, ferner das Thymin und das Thymidin, Faktoren, die für den Thymonukleinsäureaufbau von Bedeutung sind. Damit ist diese Anämieform einer wirksamen Therapie zugängig geworden. Sie hat ihren verderblichen, perniziösen Charakter verloren und trägt ihren Namen nur mehr aus historischen Gründen.

Neben der megalozytischen hyperchromen perniziösen Anämie, die vielfach auch als primäre Anämie bezeichnet wurde, standen die übrigen meist mikrozytären hypochromen Anämieformen, die man auf verschiedene Ursachen zurückführte. Ein Teil von ihnen, besonders die chronischen Blutungsanämien, heilten nach großen Eisengaben aus. Die Klassiker der Hämatologie, wie *Naegeli* und *Morawitz*, gaben diesem Phänomen eine sehr komplizierte Deutung. Man glaubte zum Beispiel, daß das Ferrum reductum, das grammweise gegeben wurde, Toxine im Darm binde oder zerstöre. Weder *Naegeli* noch *Morawitz* noch die meisten Hämatologen vor 1936 hielten einen **Eisenmangel** beim Menschen für möglich. Erst

[2]) Vergl. auch V. S c h i l l i n g, Münch. med. Wschr., 95 (1953), S. 79.

durch die Untersuchungen von *Martin Benno Schmidt* (1928) über den experimentellen Eisenmangel bei Tieren und durch die Einführung einer klinischen Methode der Bestimmung des zirkulierenden Serumeisens (*Heilmeyer und Plötner* [1936]) wurden eine Reihe menschlicher Anämien (Chlorose, chronische Blutungsanämie, essentielle hypochrome Anämie, Anämie des Kleinkindes u. a.) als echte Eisenmangelzustände erkannt und in der Folgezeit einer rationellen Behandlung zugeführt. Die Anämie erwies sich dabei nur als Symptom einer allgemeinen Eisenmangelkrankheit (*Heilmeyer und Plötner* [1937]).

Die großen Erfolge der morphologischen Hämatologie wurden mit Hilfe der Ausstrichfärbungen erzielt. Nach *Ehrlichs* grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet folgte eine Zeit subtiler Forschung. *Naegeli*, der führende Hämatologe Anfang des 20. Jahrhunderts, lenkte die Aufmerksamkeit auf das Knochenmark als einheitlich reagierendes Organ. Er entdeckte 1900 den Myeloblasten als Vorstufe aller weißen Knochenmarkszellen und konnte damit die damals erschütterte Lehre des *Ehrlich*schen Dualismus festigen. *Arneth* hatte 1907 eine Einteilung der neutrophilen Leukozyten nach Zahl und Art ihrer Kernanteile vorgenommen und ging dabei von der Annahme aus, daß die allmähliche Segmentierung des Kernes einen Alterungsprozeß darstelle. Er entwarf ein kompliziertes Schema, in dem die jungen Zellen links und die übersegmentierten alten Zellen rechts stehen. Von diesem Schema her rührt der allgemein gebräuchliche Begriff für „Links"- und „Rechtsverschiebung" im Sinne einer Vermehrung jugendlicher oder älterer neutrophiler Granulozyten. Es ist das Verdienst von *Viktor Schilling*, eine praktisch verwertbare Einteilung der neutrophilen Kernverschiebungen geschaffen zu haben, die in Form seines Hämogrammes überall Anwendung findet.

Während noch *Naegeli* in der Einleitung zu seinem Lehrbuch über Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1931 die Hämatologie allein von der morphologischen Seite historisch beleuchten konnte, ist dies einem heutigen Betrachter nicht mehr möglich. Die rasche Entwicklung der Forschung hat zu Erkenntnissen geführt, die ganz neue Zweige der Hämatologie entstehen ließen. Einmal hat die Lehre von der Blutgerinnung einen solchen Ausbau erfahren, daß ihre Ergebnisse unmittelbar klinische Bedeutung gewannen und gewissermaßen eine angewandte Physiologie der Blutgerinnung darstellen (*Wöhlisch*). Zum anderen hat die Immunologie auf hämatologischem Gebiet zur Aufdeckung von antikörperbedingten Krankheiten geführt, die einen weiteren Zweig der Hämatologie bilden und darüber hinaus auch in der allgemeinen Medizin eine gewisse Neuorientierung erforderlich machen. Diese weittragenden Erkenntnisse sind auf immunologischem Gebiet erst in der Gegenwart erwachsen, doch reichen ihre Anfänge bis in das vorige Jahrhundert zurück.

Die Antikörper wurden 1890 von *Behring* und *Kitasato* entdeckt, nachdem *Metschnikow* 10 Jahre zuvor seine Lehre von der Phagozytose begründet hatte. Ihre Bildung ist bekanntlich ein Teil des komplexen Immunitätsgeschehens, das durch Antigene ausgelöst wird und in dessen Verlauf Antikörper spezifisch mit ihren Antigenen reagieren. Solange diese Vorgänge dem Organismus als Abwehrleistung nützlich sind, handelt es sich nicht um „pathogene Immunoreaktionen", von denen allein hier zu sprechen ist. Die Geburtsstunde der **Immunhämatologie** lag im Jahre 1900, als *Landsteiner* die blutgruppenspezifischen Isoantikörper gegen 3 Blutgruppen entdeckte, bei deren Vorhandensein die Erythrozyten verklumpen und hämolysieren können. 1902 folgte durch *Decastello und Sturli* die Auffindung einer 4. Blutgruppe, womit das heutige A-B-0-System der Blutgruppen entdeckt war. Damit ist ein jahrhundertealter Traum in Erfüllung gegangen, der Traum nämlich der gefahrlosen Übertragung von Blut von Mensch zu Mensch, der bis dahin infolge der schweren, unerklärlichen Zwischenfälle nicht verwirklicht werden konnte. Nun war der Damm gebrochen und die **Entwicklung des Bluttransfusionswesens** setzte ein. Von weiterer großer Bedeutung hierfür war die Erkennung von Natriumzitrat als Antikoagulantium 1914 durch *Hustin* in Belgien, *Agote* in Argentinien und *Lewisohn und Weil* in den USA. Hierdurch wurden Blutübertragungen wesentlich vereinfacht. Die Spender konnten von den Empfängern räumlich und zeitlich getrennt werden, der Weg war frei geworden für die Blutkonservierung. Ein weiterer Meilenstein, der jedoch nie die rechte Würdigung erfahren hat, war für die parenterale Therapie überhaupt die Entdeckung von Pyrogenen, d. h. hitzestabiler Produkte des Bakterienwachstums durch *Florence und Seibert* 1923 in den USA. Die weitere Entwicklung führte zur Errichtung von Blutbanken. Darüber hinaus wurde die Fraktionierung und Zerlegung des Blutes in seine Bestandteile für gezielte therapeutische Zwecke erreicht *(Cohn)*. Zahlreiche Blutgruppen und Blutuntergruppen wurden zusätzlich entdeckt und beschrieben, von denen die wichtigste das System der Rh-Gruppe (*Landsteiner und Wiener* [1941]) darstellt. Die Auffindung des Rh-Faktors ist bekanntlich für die Verhütung von Transfusionszwischenfällen und für die Entdeckung der Pathogenese der Neugeborenen-Erythroblastose von großer klinischer Bedeutung geworden.

Von *Minkowski* und *Chauffard* waren 1900 bis 1907 das Bild der kongenitalen **hämolytischen Anämie** klar erkannt und umrissen worden. Schon *Hayem* 1898 und später *Widal, Abrami und Brulé* (1907 bis 1912) wiesen darauf hin, daß im Gegensatz zu dem von *Minkowski* und *Chauffard* beschriebenen kongenitalen Ikterus, der oft nur wenig Symptome macht, ein anderer Anämietyp, den sie als „erworben" bezeichneten, oft mit schweren Krankheitszeichen einhergeht. Die Beobachtungen der französischen Autoren wurden in einer Zeit gemacht, als die charakteristische Kugelgestalt der Erythrozyten beim kongenitalen, hämolytischen Ikterus noch nicht bekannt waren. Als *Naegeli* und *Alder* dieses Symptom entdeckten und als Zeichen einer vererbbaren Erythrozyteneigenschaft deuteten, schien es klar, daß eine solche „durch Mutation" entstandene Erythrozytenveränderung nicht durch äußere Einflüsse erzeugt werden kann. Unter dem Einfluß von *Naegelis* Lehre wurde der erworbene hämolytische Ikterus von *Hayem* und *Widal* von der Mehrzahl der deutschen Autoren abgelehnt, bis durch *Heilmeyer und Mitarbeiter* gezeigt werden konnte, daß das Symptom der Sphärozytose und osmotischen Resistenzminderung auch durch erworbene Ursachen hervorgerufen werden kann, wodurch der erworbene hämolytische Ikterus erneut wieder Anerkennung fand. Die französischen Forscher haben in ihren Publikationen bereits auf serologische Eigentümlichkeiten insofern aufmerksam gemacht, als sie Autoagglutination und Hämolysine beschrieben, ohne daß jedoch gültige Vorstellungen der zur Hämolyse führenden Vorgänge dargetan werden konnten. Immerhin war durch die Arbeiten von *Widal* und *Chauffard* die Konzeption der Autoimmunisierung gefaßt.

Von der experimentellen Seite konnten unter den **zytotropen Seren** die hämolysierenden am leichtesten studiert und in ihrer Wirkungsweise sogar quantitativ bearbeitet werden, noch ehe man etwas von sonstigen antierythrozytären Antikörpern wußte *(Brown-Séquard, Landois, Hayem)*. *Metschnikow* fiel bereits 1889 eine große Ähnlichkeit zwischen dem Vorgang der Bakteriolyse durch antibakterielle Seren und dem Vorgang der Hämolyse durch die „natürlichen Hämolysine" auf. Auf der klinischen Seite war seit dem 16. Jahrhundert das Krankheitsbild der chronischen paroxysmalen Kältehämoglobinurie bekannt, das, wie wir heute wissen, syphilitischer Genese ist. *Paul Ehrlich* hatte bereits kurz vor der Klärung der Pathogenese dieser rätselhaften Erscheinung gestanden, als er intuitiv den Vorgang der intravitalen Hämolyse damit reproduzierte, daß er einen venös gedrosselten Finger zunächst in ein Eiswasserbad, dann in ein Wärmebad tauchte und das sodann entnommene Kapillarblutserum hämolytisch fand (1881). Er entwickelte die gültige Vorstellung, daß diesem akuten Blutzerfall eine Antigen-Ambozeptor-Komplement-Reaktion zugrunde liegen müsse.

In der Münchener Medizinischen Wochenschrift (1904 Nr. 51) findet sich die entscheidende Arbeit der Entdeckung dieses ersten Autohämoantikörpers. Es waren *Donath* und *Landsteiner*, die die auslösende Ursache des Vorganges in einem sogenannten biphasischen Hämolysin erkannten, das nichts mit den normalen gruppengleichen Hämolysinen zu tun hat, das sich sowohl gegen verträgliche Fremderythrozyten als auch gegen Erythrozyten des eigenen Organismus richtet und somit einen Autohämantikörper darstellt. Die ganze Tragweite dieser epochalen Entdeckung ist erst in jüngster Zeit voll erkannt worden, wobei die Entwicklung des Antiglobulintestes zum Nachweis inkompletter Autoantikörper durch *Coombs, Maurant* und *Race* 1945 von größter Bedeutung war. *Boormann, Dodd* und *Loutit* konnten mit seiner Hilfe zeigen, daß ein großer Anteil der hämolytischen Anämien durch Immunisation des kranken Organismus gegen seine eigenen Blutkörperchen verursacht war. Das pathogenetische Prinzip der „Autoaggression" ließ sich nicht nur für wichtige hämatologische Krankheiten, z. B. für hämolytische Anämien, Leukopenien (*Dausset et Nenna* [1952—1953], *Miescher* [1953]), Thrombopenien (*Evans und Mitarbeiter* [1951], *Dausset und Mitarbeiter* [1952]) erkennen, sondern darüber hinaus z. B. auch für Glomerulonephritis, für rheumatische und pararheumatische Erkrankungen, Entmarkungskrankheiten und schließlich auch für allergische Blutkrankheiten (Agranulozytose (*Moeschlin und Wagner* [1952]), Thrombopenie (*Granjean* [1948], *Aekroyd* [1948]) und gewinnt dadurch allgemeinmedizinische Bedeutung.

Auch die Entwicklung der **Gerinnungsphysiologie** fällt in den von uns zu betrachtenden Zeitraum. Ihr praktischer Wert liegt in der rationellen Bekämpfung schwer stillbarer Blutungen und in dem Nachweis, in der Prophylaxe und in der Therapie der Thrombose. Außerdem hat sich die Anwendung von Gerinnungstesten einen festen Platz in der Differentialdiagnose bestimmter Lebererkrankungen erworben. Damit wächst auch dieser Zweig über die eigentliche Hämatologie hinaus, der seine wichtigsten und wertvollsten Impulse aus dem Studium des Blutes und der seit altersher bekannten Blutungsübel erhalten hat. Neben den Gefäßen sind Blutplättchen und humorale Stoffe die Faktoren, deren Dysfunktion zu Blutung und Thrombose führt. Während die Entdecker der Thrombozyten sich besonders mit deren Morphologie befaßten, wie *Donné* 1842, *Arnold* 1845, besonders *Hayem* 1877, *Bizzozero* 1882 und auch ihr Namensgeber *Dekhuizen* 1901, waren es *Kraus* 1887 in Deutschland und *Denys* in Frankreich 1887, die in dem Mangel an Blutplättchen eine Blutungsursache fanden und 1934 *Aschoff* und *Morawitz*, die ihre Vermehrung als thrombosefördernd erkannten[3]). Schon *Morawitz* bezeichnete die Funktion der Thrombozyten in seiner klassischen Theorie dahingehend, daß die Blutplättchen bei Kontakt mit oberflächenaktiven Substanzen gerinnungsfördernde Stoffe abgeben, die zusammen mit den humoralen Faktoren den Gerinnungsvorgang auslösen. Die zentrale Rolle der Thrombozyten konnte man in der Gegenwart noch genauer umreissen und wichtige Schlüsse für Diagnostik und Therapie der plättchenmitbedingten Blutungsübel durch Anwendung moderner Untersuchungsmethoden ziehen, z. B. durch verbesserte Fällungsverfahren, durch photoelektrische Messung, Elektronenmikroskopie, Ultrazentrifugierung und durch die Erkennung von neuen Gerinnungsfaktoren.

Die Lehre von der Blutgerinnung[4]) selbst wurde zu Anfang des 20. Jahrhunderts unter Zusammenfassung des bisher bekannten, erstmals von *Paul Morawitz*, der wohl die klarsten Formulierungen gab, und von *Fuld und Spiro* in ihrer heute so bezeichneten „klassischen" Theorie dargestellt. Diese Arbeiten entstanden 1905 an dem von *Franz Hofmeister* in Straßburg geleiteten physiologisch-chemischen Institut. Es wird hierin das Thrombin als ein Ferment aufgefaßt, daß in einer sogenannten ersten Phase der Gerinnung aus einer unwirksamen Vorstufe, dem Prothrombin, das durch Einwirkung weiterer für die Gerinnung unentbehrlicher Faktoren, nämlich der Thrombokinase und dem Kalzium, gebildet wird. In einer zweiten Phase erfolgt sodann die Umwandlung des löslichen Fibrinogens zu festem Fibrin.

Als Entdecker des Fibrins gilt *Malpighi*, der 1683 erstmals gewaschenes Blutgerinnsel mikroskopisch untersuchte. Das Fibrinogen, der erste der für die Blutgerinnung unentbehrlichen Faktoren (von *Virchow* 1845 so bezeichnet) war bereits 1832 von *Johannes Müller* nachgewiesen und konnte 1859 zu Beginn des hier betrachteten Zeitabschnittes von *Denys* durch Sättigung von Plasma mit Kochsalz isoliert werden. *Hammarsten* konnte 1879 eine noch lösliche Zwischenstufe zwischen Fibrinogen und Fibrin auffinden, nämlich das von *Apitz* 1937 so bezeichnete Profibrin.

Der zweite Faktor, das Thrombin (von *Schmidt* so genannt), entspricht dem schon 1836 von *Buchanan* erkannten gerinnungsförderndem Ferment im Serum, dem sogenannten *Buchanan*-Ferment. *Alexander Schmidt*, der eigentliche Begründer der Gerinnungslehre, fand 1872 die lösliche Vorstufe des Thrombins, das Prothrombin, und beobachtete die Thrombinentstehung im alkalisierten Serum. Von dem gleichen Forscher und seinen Schülern (z. B. *Rauschenbach* 1883), wurde auch der 3. Faktor der Blutgerinnung entdeckt, die von *Morawitz* 1904 so benannte Thrombokinase, die im angelsächsischen Schrifttum den Namen Thromboplastin (*Howell* [1911]) führt. Als 4. unentbehrlicher Gerinnungsfaktor wurde 1890 von *Arthus* und *Pagés* das Kalzium aufgefunden und von *Hammarsten* genauer untersucht.

Neben den genannten gerinnungsfördernden Substanzen wurden auch Hemmstoffe der Blutgerinnung erkannt, deren Erforschung großen klinischen und therapeutischen Wert besitzt. So konnte bereits *Morawitz* 1903 ein Antithrombin in Plasma und Serum nachweisen, 1914 folgte die Auffindung von Natriumzitrat, das in Zusammenhang mit den Bluttransfusionen schon erwähnt wurde. *Howell* und *Holt* entdeckten 1918 das H e p a r i n, wodurch es erstmals möglich wurde, das Blut gefahrlos für den Patienten in vivo ungerinnbar zu machen und eröffneten damit das Gebiet einer Thrombosetherapie und Thromboseprophylaxe.

Am Beginn einer neuen Entwicklung, die besonders in der Frage der Thrombinentstehung weiterführte, steht die Entdeckung des Koagulationsvitamins K durch *Henrik Dam* 1935 und die *Quick*sche Erfindung der bekannten Methode zur Prothrombinbestimmung im gleichen Jahr. Beide Entdeckungen führten bald zur Erkennung der von den Chirurgen so gefürchteten cholaemischen Blutungen und der früher unerklärlichen hämorrhagischen Diathese der Neugeborenen als durch Mangel an Vitamin K verursachte Prothrombinopenien und eröffneten Therapiemöglichkeiten durch Zufuhr von Vitamin K. Von gleichfalls großer praktischer Tragweite war der Nachweis der gerinnungsverhindernden Wirkung von Dikumarol in vitro und vivo einige Jahre später durch *Campbell* (1940), das als Antivitamin K bezeichnet werden kann und das die Bildung des Prothrombins elektiv hemmt. Mit zunehmender Erkenntnis stellte sich der Aktivierungsvorgang des Prothrombins als ein besonders komplizierter Chemismus dar, was schon durch *Bordet* 1919 aufgrund seiner Beobachtungen vermutet wurde. Von 1943 an folgten in rascher Folge die Entdeckungen von weiteren Aktivatoren, die in diesen Vorgang normalerweise eingreifen und die aus historischen Gründen mit fortlaufenden, an die ursprünglich bekannten vier Faktoren (Fibrinogen, Prothrombin, Thrombokinase und Kalzium) der klassischen Einteilung anknüpfenden Ziffern bezeichnet wurden. Die Entwicklung ist im Fluß, die Erkenntnisse wachsen, die Forderung nach subtiler Diagnostik wird gerade auch auf dem Gebiet der hämorrhagischen Diathesen zur unabdingbaren Voraussetzung für adäquates therapeutisches Handeln.

Wenn im vorhergehenden Abschnitt *Malpighi* als Entdecker des F i b r i n s bezeichnet wird, so entspricht dies der Auffassung im modernen naturwissenschaftlichen Sinne. Dieser

[3]) Siehe auch R. J ü r g e n s: Vortr. geh. a. d. 58. Kongr. d. Gesellsch. f. Inn. Med. April 1952. Kongr. Ber. S. 492.
[4]) Nähere Einzelheiten findet man bei E. W ö h l i s c h in seinem Ref. geh. ebenda, Kongr. Ber. S. 481.

bei der Gerinnung des Blutes entstehende Stoff spielte jedoch, ohne daß seine wahre Natur und seine physiologische Bedeutung bekannt waren, bei den Beobachtungen der Humoralpathologen und damit in der Theorie der Medizin seit *Hippokrates* eine zentrale Rolle. Es handelt sich hier um nichts anderes als um die „Crusta phlogistica", das Phlegma oder Pituita, die Faserstoffhaut, die sich beim Stehen von Aderlaßblut von Schwerkranken abscheidet und deren Substanz in der Vorstellung der Humoralpathologen der eigentlichen „Materia morbi" entsprach, die durch Aderlaß entfernt werden sollte. Die Erkennung der wahren Zusammenhänge führte über *Hewson, Hermann Nasse* zu *Robin Fåhraeus,* der 1921 in seinem bekannten Werk die Suspensionsstabilität des Blutes systematisch untersuchte. Die unmittelbar praktische Folge war die Einführung der Blutsenkungsreaktion durch seinen Schüler *Westergren,* die rasch in der ganzen Welt Anwendung fand. Darüber hinaus hat durch die Arbeiten der genannten Autoren die Erforschung der Blutflüssigkeit entscheidende Impulse erhalten. Die humorale Blutdiagnostik wurde in das Licht naturwissenschaftlicher Erkenntnisse gerückt und damit wurde die humorale Blutlehre, ein Bestandteil moderner naturwissenschaftlich gerichteter medizinischer Forschung. Sie umfaßt die gesamte chemisch-physikalische Analyse des Blutes, das als Träger aller humoralen Korrelationen an jeglicher Erkrankung des Organismus oder seiner Teile irgendwie teilnimmt. Eine Schilderung dieser in ungeheurer Entfaltung befindlichen Forschungsrichtung übersteigt den Rahmen der Geschichte der eigentlichen Hämatologie, die jedoch, wie besonders in der Immunhämatologie und in der Entwicklung der Gerinnungslehre deutlich wird, an dieser Wiederauferstehung einer neuen Humoralpathologie im naturwissenschaftlichen Sinne partizipiert.

So steht die Lehre vom Blut und seinen Krankheiten in der Gegenwart in einer gewaltigen Breitenentwicklung, die der naturwissenschaftlichen Arbeitsmethodik zu verdanken ist. Stolze Erfolge sind zu verzeichnen, vieles liegt noch im Dunkeln, die Summe der Erkenntnisse wächst, und diese Entwicklung macht es selbst Fachgelehrten schwer, die Zusammenhänge im einzelnen zu überblicken.

Die Situation in der modernen Blutforschung charakterisierte *Wöhlisch* 1952 auf der Hämatologentagung in Wiesbaden in seinem Vortrag über die Physiologie der Blutgerinnung: „. . . und so kommt es, daß ich mich selbst heute nicht mehr als ein Spezialist für das ganze Gebiet, sondern höchstens noch für die sogenannte zweite Phase der Blutgerinnung betrachte".

Aber nicht nur die Abgrenzung und Durchforschung zahlreicher früher vielfach unbekannter Blutkrankheiten wurde durch die naturwissenschaftliche Arbeitsweise ermöglicht. Es ereignete sich auch in dem hier betrachteten Zeitabschnitt das nahezu völlige Verschwinden einer früher sehr bekannten Blutkrankheit, nämlich der Chlorose, wobei vielerlei Ursachen, auf die hier nicht eingegangen werden soll, im Spiele waren. Aber auch das Gegenteil, das Neuauftreten von Krankheiten, ist zu erwähnen. Es handelt sich um die zunehmende **Gruppe iatrogener Bluterkrankungen,** verursacht durch Anwendung chemischer Körper, die gezielt in die physiologischen Mechanismen eingreifen oder auf dem Wege der Allergisierung autoaggressive Blutzellen oder Blutbildungsstätten angreifende Immunvorgänge auslösen. Hat der praktisch tätige Arzt oft nur zwischen Szilla und Charybdis zu wählen und kann z. B. bei der Anwendung von Zytostatika im Verlaufe maligner Tumoren, eine Schädigung der Blutbildungsstätten nicht völlig vermeiden, so stimmt es doch nachdenklich, wenn heute die Zahl der iatrogenen hämorrhagischen Diathesen die Zahl der spontan auftretenden übersteigt. Auch die durch gewerbliche Stoffe verursachten Schädigungen des Blutes und seiner Bildungsstätten bedürfen in diesem Zusammenhange der Erwähnung.

Als ein wesentlicher Beitrag der Blutforschung aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zur Krankheitslehre überhaupt, ist die Überwindung des Standpunktes des „Horror autotoxicus" anzusehen. Dieses berühmte Zitat stammt bekanntlich von *Paul Ehrlich* und will nichts anderes besagen, als daß der Organismus keinerlei Stoffe bildet, die ihm selbst schädlich sein können. In engem Zusammenhang hiermit steht die von der Immunologie lange vertretene Anschauung, daß Antigene exogenen Ursprungs sein müssen, wenn sie Antikörperbildung im Organismus auslösen sollen. Obwohl Ausnahmen von dieser Regel schon zu Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt waren, und *Donath und Landsteiner* den ersten Autoantikörper 1904 nachgewiesen haben, ist erst in dem letzten Dezennium das pathogenetische Prinzip der Autoaggression *(Dausset)* zu einem hämatologischen und darüber hinaus zu einem allgemeinen medizinischen Problem geworden, das eine Neuordnung und Neukonzeption einer ganzen Reihe von Krankheiten erforderlich macht.

So sind die letzten 100 Jahre Hämatologie 100 Jahre naturwissenschaftlich orientierter Medizingeschichte. Die Lehre vom Blut strahlt dabei entsprechend seiner zentralen Bedeutung in die gesamte Medizin aus und befruchtet sie. Sie hat das wissenschaftliche Rüstzeug des tätigen Arztes wesentlich bereichert und die Therapie auf eine rationale und damit sichere Grundlage gestellt.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. L. Heilmeyer, Direktor der Med. Univ.-Klinik, und Dr. med. H. Merker, Med. Univ.-Klinik, Freiburg i. Br.

DK 616.15 (091)

Wandlungen der Grundlagen operativen Handelns

von R. ZENKER

Zusammenfassung: Es wird ein Rückblick auf die Chirurgie der letzten 100 Jahre gegeben. Der Ausbau der Schmerzbetäubung, besonders der Narkose, die Ausgestaltung der prä- und postoperativen Behandlung und die Entdeckung der Chemotherapeutika und Antibiotika eröffneten zusammen mit der Erweiterung anatomischer und physiologischer Erkenntnisse und mit der Verfeinerung der Diagnostik der Chirurgie in ihrer jetzigen Epoche neue Möglichkeiten des operativen Handelns nicht allein in der Thoraxchirurgie, wie es vielfach den Anschein hat, sondern auf allen Gebieten der Chirurgie. Auf die Verantwortung des Arztes, der Versicherungsträger und der Gemeinwesen, wissenschaftliche und technische Fortschritte für den Kranken nutzbar zu machen, wird hingewiesen.

Summary: A retrospective survey is given on advances in surgery during the past 100 years. The development of alleviation of pain, especially narcosis, the development of pre- and postoperative therapy, and the discovery of chemotherapeutic agents and of antibiotics in conjunction with a widening of anatomical and physiological knowledge and with an improvement in diagnostic measures opened up new possibilities for operative work. This concerns not only surgery of the thorax, as it often seems, but all branches of surgery. The responsibility which falls on the doctor, the insurances, and the communities of rendering these scientific and technical advances of use to the patient is pointed out.

Das Geburtsjahr der Münchener Medizinischen Wochenschrift (1853) fällt etwa zusammen mit dem Beginn der Ära der Entwicklung der Chirurgie. Sie wurde eingeleitet mit der Erfindung der Äthernarkose durch den Zahnarzt *William Morton* (1846), mit ihrer Einführung in die Klinik durch *J. C. Warren* in Boston, und mit der Verwendung des Chloroforms 1847 durch den Frauenarzt *James Young Simpson* in Edinburg, wodurch ein schmerzloses Operieren möglich wurde. Diese Epoche der Chirurgie, nicht ganz glücklich *(Hellner)* als „Das Jahrhundert der Chirurgie" *(Thorwald)* bezeichnet, erhielt ihr Gepräge durch die Ausgestaltung der **Allgemeinbetäubung**, durch die umgrenzte Schmerzausschaltung mit örtlich wirkenden Nervenbetäubungsmitteln *(Koller* [1884], *K. L. Schleich* [1891], *Reclus* [1892], *A. Bier* [1898], *H. Braun* [1905]), durch den auf *Semmelweis, Pasteur, Lister, Koch, Bergmann* und *Schimmelbusch* sich gründenden Ausbau der **Aseptik und Antiseptik**, die ein kreimfreies Operieren ermöglichten, ferner durch die Auswertung vor allem pathologisch-anatomischer Erkenntnisse über Morphologie und Verlauf von Krankheiten, und durch die bessere Diagnostik vor allem durch die **Verfeinerung der Röntgenuntersuchung.** Nahezu unbehindert konnte nun der Chirurg als Helfer und Heiler wirken. Und tatsächlich hat sich auch die Chirurgie in der letzten Hälfte des 19. Jahrhunderts und nach der Jahrhundertwende zu einer Höhe entwickelt, die nennenswert zu überschreiten kaum mehr möglich schien. Der Chirurg beschränkte sich nicht mehr wie ehedem nur auf die Versorgung von Wunden und auf die einfache Korrektur von Gliedmaßendeformitäten verschiedener Genese. Ein weites Feld des chirurgischen Handelns eröffnet sich zunächst für lange Zeit in der Chirurgie der **Bauchhöhle,** wobei *Theodor Billroth* durch die erste erfolgreiche Entfernung eines Magenkarzinoms (1881) dem Operateur völlig neue und vielversprechende Aufgaben stellte. Bald fielen auch die Schranken, die dem Operieren in der Brusthöhle und am Gehirn gezogen waren, nachdem *Ferdinand Sauerbruch* auf dem Gebiet der **Thoraxchirurgie** und *Harvey Cushing* in der **Hirnchirurgie** die ersten Breschen schlugen. Beide Chirurgen, in ihrem Temperament gänzlich verschieden, befruchteten die Chirurgie in ihrem Handeln durch einen neuen Gedanken, indem sie auf die Notwendigkeit hinwiesen, den physiologischen Besonderheiten der Körperhöhlen und der Organsysteme, an denen ein Eingriff ausgeführt wird, Rechnung zu tragen. Seit seiner ersten Arbeit über „Die Aufrechterhaltung der physiologischen Verhältnisse im Brustraum" (1904) hat *Sauerbruch* immer wieder die Forderung nach Berücksichtigung des negativen, intrathorakalen Druckes beim Operieren an den Brustorganen erhoben. *Cushings* Erfolge in der Chirurgie des Gehirns gründeten sich auf einer zunehmend verfeinerten, den Eigenheiten der Struktur des Gehirns angepaßten Operationstechnik und auf ein besseres Verständnis der Biologie der Hirngeschwülste. Beide Chirurgenpersönlichkeiten haben besonders früh dazu beigetragen, daß in der Chirurgie neben die morphologische Betrachtung ein physiologisches Denken trat, das sich mehr und mehr befruchtend auswirken sollte und die Chirurgie der Gegenwart wesentlich mitbestimmt.

Die Wandlung zu einer die Funktionen der Organe, Organsysteme und des gesamten Organismus berücksichtigenden Chirurgie vollzog sich langsam und ist heute noch keineswegs abgeschlossen. Einige Entdeckungen und Erkenntnisse der Naturwissenschaften, insbesondere der Biologie und der Medizin, haben die Operationsergebnisse auf nahezu allen Gebieten der Chirurgie verbessert, andere wieder haben sich nur auf einzelne Sparten ausgewirkt.

Allgemein von größter Bedeutung war die sich nur allmählich durchsetzende Auffassung von der Notwendigkeit des rechtzeitigen Ausgleiches krankheits- und operationsbedingter Störungen im Organismus zur Erzielung optimaler Operationserfolge. Obwohl *Landsteiner* durch seine geniale Entdeckung der Blutgruppen schon im Jahre 1900 die Voraussetzungen für die Übertragung von Blut in beliebiger Menge geschaffen hatte, ging man zu einem **systematischen Blutersatz** vor, während und nach Operationen erst über, als *George Whipple* und *Elman* 1940 zeigten, in welchem Ausmaß eine länger bestehende Blutarmut selbst geringen Grades Wundheilung und Gewebsregeneration beeinträchtigt und die Abwehrkräfte des Organismus gegen Infektionen vermindert, als man lernte, Blut zu konservieren und es dem Organismus tropfenweise zuzuführen. Akute Blutverluste und schwere sekundäre Anämien durch massive Blutübertragungen auszugleichen war allerdings schon bald nach dem ersten Weltkrieg üblich. Heute wissen wir, daß die durch Krankheit und Operation verursachte Schwächung der Regeneration und Abwehrleistung des Körpers wesentlich auf einem Eiweißmangel des Organismus beruht, für dessen Grad die Anämie, wenn auch nur ein grober, so doch ein deutlicher Indikator ist. Zahlreiche Beobachtungen in aller Welt haben gezeigt, daß die schnellere Heilung und Genesung nach großen Eingriffen in der Brust- und Bauchhöhle, nach der Entfernung von Geschwülsten der Gliedmaßen, des Beckens und des Schultergürtels, aber auch nach kleineren, mit verhältnismäßig erheblichem Blutverlust einhergehenden Operationen — wie z. B. nach der Prostatektomie — weniger auf einer Verbesserung der Operationstechnik beruht, als vielmehr auf dem weitgehenden Ausgleich der chronischen Blutarmut und damit des Eiweißmangels des Organismus und des akuten Blutverlustes während Operationen und in der Nachbehandlung. Diese Erkenntnis war und ist aber auch eine Mahnung zu möglichst blutsparendem Operieren.

Einen weiteren wichtigen Faktor in der Sicherung des Operationserfolges stellt die **Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes Operierter** dar. Der quälende Durst Frischoperierter während vieler Tage in früherer Zeit wies auf eine Austrocknung durch Krankheit, Vorbereitung, Narkose und Operation hin und ließ auch den Gedanken an eine Veränderung im Mineralhaushalt des Organismus aufkommen. Andererseits dachte man aber auch an die Störung des Gleichgewichtes des vegetativen Nervensystems. Der Erfolg einer peinlich genauen Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolytbedarfes des Körpers bei den verschiedensten Krankheitszuständen und Operationen hat klar gezeigt, daß Flüssigkeits- und Elektrolytverluste die wichtigsten Komponenten bilden, mögen auch vegetatives Nervensystem und gewisse Hormone bei dem zum Durstgefühl führenden Mechanismus eine Rolle spielen. Das Studium des Blut-, Flüssigkeits- und Elektrolytersatzes rückte die hämodynamische Betrachtungsweise des Schocks gegenüber der vasomotorischen in den Vordergrund. Man definiert heute den **Schock** kurz als Mißverhältnis zwischen Gefäßvolumen und zirkulierender Blutmenge mit dadurch bedingter Kreislaufinsuffizienz, allgemeiner Mangeldurchblutung und hypoxischer Zellschädigung. Unter den verschiedenen auslösenden Ursachen dieses komplexen pathologischen Zustandes spielt die Verringerung der zirkulierenden Blutmenge (Oligämie) eine primäre Rolle. Zu den ersten Maßnahmen der Schockbekämpfung gehört deshalb auch heute die Auffüllung des Kreislaufes zur Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens und damit des Blutdruckes, um den durch das Darniederliegen des Kreislaufes einsetzenden Circulus vitiosus zu durchbrechen. Durch Vollbluttransfusion, notfalls intraarteriell, führt man dem Körper zugleich die nötigen Sauerstoffträger zur Bekämpfung der Hypoxie zu. Daneben darf natürlich die Beseitigung der Ursache eines entweder schon ausgeprägten oder drohenden Schocks, nämlich der Verschluß einer Blutungsquelle, die Eröffnung eines Eiterherdes, die Bekämpfung einer Peritonitis u. a. mehr nicht vernachlässigt werden. Der Indikationsbereich vasopressorischer Substanzen ist heute auf Kollapszustände mit normalem Blutvolumen und Gefäßlähmung eingeengt.

Eine weitere entscheidende Wandlung ihrer Grundlagen hat die Chirurgie durch die Entdeckung der **Chemotherapeutika** im modernen Sinn (*Domagk* 1932) und der Antibiotika *(Fleming* 1928, *Chain und Florey* 1940, *Waksman* 1943) erfahren.

Diese wesentlichen Hilfsmittel in der Hand des Chirurgen haben die Wundeiterungen und die septische Chirurgie wohl einzuengen, nicht aber auszumerzen vermocht.

Der Verlauf bakterieller Entzündungsprozesse hat sich aber vielfach völlig geändert und damit auch die Art des chirurgischen Handelns. Um dies zu zeigen, bedarf es nur eines Hinweises auf Krankheitsbilder, wie die hämatogene Osteomyelitis, Gelenkeiterungen, Phlegmonen, die diffuse Peritonitis, die postoperative Pyelonephritis und die Meningitis purulenta, aber auch auf solche spezifischer Art, wie die Tuberkulose. So ist man im akuten Stadium der Osteomyelitis und der Gelenkerkrankungen, um die Wucht der Infektion zu brechen, nicht mehr zu eingreifenden Operationen gezwungen, die allzu häufig erhebliche Verstümmelungen hinterließen. Selbst schwerste Formen der Bauchfelleiterungen, die früher unter fortschreitendem toxischem Kreislaufversagen zum Tode führten, sind nahezu immer zu beherrschen, vorausgesetzt, daß die Infektionsquelle zuverlässig verschlossen werden kann. Die Schrecken der Pneumokokkenperitonitis des Kindesalters sind geschwunden. Die postoperative Pyelonephritis nach Prostatektomien und nach Eingriffen an den ableitenden Harnwegen, die früher so manchen Operationserfolg zunichte machte, kennt man heute kaum mehr. Auf dem Gebiet der akuten Infektionen ist die Chirurgie ihrem Ziel, die Operation weitgehend überflüssig zu machen, sehr nahe gekommen.

Die **Antibiotika** im weitesten Sinne einschließlich der Chemotherapeutika und Tuberkulostatika haben andererseits wieder das Feld der chirurgischen Arbeit erweitert, indem sie Eingriffe ermöglichten, an die man sich früher entweder überhaupt nicht heranwagte oder die als allzu heroisch galten. So hat unsere Generation in der Behandlung der kavernösen Lungentuberkulose, die schon vor der Jahrhundertwende von dem bedeutenden französischen Chirurgen *Tuffier* geplante, damals aber technisch nicht durchführbare Entfernung des zerstörten Lungenteiles erreicht. Die Resektionsbehandlung der Lungentuberkulose hat die Kollapstherapie in ihren verschiedenen Formen inzwischen weitgehend verdrängt. Sie trägt dazu bei, die wichtigste Quelle der Streuung in den eigenen Körper und in die Umgebung auszurotten und so einer verheerenden Seuche die Grundlage ihrer Verbreitung zu entziehen. Aber auch die operative Behandlung der extrapulmonalen Tuberkulose hat durch die Tuberkulostatika und Antibiotika einen neuen Aufschwung genommen.

Über die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose, der Urogenitaltuberkulose, der Knochen- und Gelenktuberkulose hinaus haben die Antibiotika einen wesentlichen Anteil an der Erschließung der verschiedensten Erkrankungen der Lunge, des Brustfelles, des Mediastinums und seiner Organe für Operationen. Das Ausmaß dieses Beitrages der Antibiotika zur Thoraxchirurgie vermag man nur zu ermessen, wenn man sich vorstellt, wie die Heilung ohne Antibiotika nach so manchen Eingriffen verlaufen würde, wie z. B. nach der sogenannten Dekortikation, der Entfernung eines Pleuraempyemsackes, die schon *Delorme* in Frankreich und *Kümmel* in Deutschland versuchten, die aber nicht zuletzt wegen des häufigen postoperativen Aufflackerns der Infektion im Brustraum wieder aufgegeben werden mußte.

Neben den großen Fortschritten, die der Chirurg den Antibiotika verdankt, stehen aber auch durch sie verursachte Nachteile. Auf dem letzten Chirurgenkongreß 1957 in München wurden die kurz unter dem Begriff des **Hospitalismus** zusammengefaßten, durch Antibiotika bedingten, neuen Gefahren der Züchtung resistenter Bakterienstämme sowie das Überhandnehmen der Proteusinfektionen und das Auftreten der Staphylokokkenenteritis und -sepsis unter Antibiotikatherapie eingehend diskutiert. Sie sind weitgehend zu verhüten durch Beschränkung der Antibiotika in der täglichen Praxis auf das unbedingt notwendige Maß, durch Vermeidung gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente, z. B. von Nebennierenrindenhormonen, die die natürlichen Abwehrmaßnahmen des Organismus, insbesondere des Mesenchyms, bremsen, aber auch durch Neugestaltung der Operationsabteilungen und Neuorganisation der Bekämpfung der Infektionsmöglichkeiten im Operationssaal.

Die **Schmerzbetäubung**, die in Form der Narkose die Epoche der „klassischen Chirurgie" vor 100 Jahren eröffnete, gibt in neuer Gestaltung auch der Chirurgie unserer Zeit ein vielfach verändertes Gepräge. Durch die Entdeckung des Novocains durch *Einhorn* (1904) und seine Einführung in die Klinik anstelle des toxischen Cocains durch *H. Braun* (1905) eroberte sich die örtliche Betäubung in den ersten Dezennien dieses Jahrhunderts in Deutschland ein weites Feld, so daß an der Klinik von *Kirschner* in Heidelberg 1935 94% aller stationären Operationen in Lokalanästhesie, einschließlich der Spinalanästhesie, stattfanden. Seit etwa zehn Jahren ist nun wieder eine Wendung zur Allgemeinbetäubung zu beobachten. Verschiedene Faktoren sind hierfür bestimmend. Der im Ertragen von Schmerzen und seelischen Erschütterungen wenig widerstandsfähige Mensch unserer Zeit sehnt sich während der Operation in das Reich des Vergessens. Diesem verständlichen Wunsch der Kranken kann man auch vielfach ohne Nachteile entsprechen, zumal die Narkose heute keine tiefgreifende Störungen von Organfunktionen oder üble postoperative Nachwirkungen mehr auslöst, sondern einem sanften Schlaf gleicht, aus dem der Kranke erquickt und gestärkt für die nun folgende Heilung erwacht. Zu den einst dominierenden Narkotika Äther und Lachgas, aus deren Reihe das Chloroform wegen seiner parenchymschädigenden Wirkung völlig verbannt wurde, sind die intravenösen Narkotika getreten, die der Kranke so angenehm empfindet. Das von *Läwen* in Leipzig schon 1908 zur Behandlung des Tetanus versuchte Curarin ermöglicht bei seiner jetzigen genauen Dosierbarkeit ebenso wie die große Zahl der modernen Muskelrelaxantien eine Entspannung der quergestreiften Muskulatur schon in oberflächlichen Stadien der Allgemeinbetäubung, was für den Operateur nicht nur bei Thoraxoperationen, sondern auch bei Eingriffen in der Bauchhöhle, zumal bei korpulenten Kranken, beim Arbeiten in der Tiefe, wie im kleinen Becken, am Rektum oder unter dem Zwerchfell, an Kardia und Ösophagus, bei Zuständen mit Blähung der Darmschlingen, Klaffen der Bauchdecken, wie im Ileus, und bei Bauchhernien von unschätzbarem Vorteil ist. Unserer Zeit wurde auch der Ausbau der von *Sauerbruch* und *Brauer* angegebenen Druckdifferenznarkose zu der **Intubationsnarkose** beschert, die das Operieren an den Organen der Brusthöhle so sehr erleichtert und gefahrlos gestaltet hat. Die Geschichte der Intubationsnarkose lehrt, wie viele Faktoren zusammentreffen müssen, um eine große Idee wie die der physiologischen Beatmung bei offenem Brustkorb von *Sauerbruch* und *Brauer* vollkommen zu verwirklichen. Die künstliche Beatmung hat durch den Respirator nach *Engström* in neuester Zeit eine weitere Vervollkommnung erfahren.

Die Entwicklung der Narkose zu ihrer heutigen Höhe ist wesentlich einem wissenschaftlichen Zweig der allgemeinen Chirurgie, der **Anästhesiologie,** zu verdanken. Sie wurde in England und in Amerika durch speziell auf diesem Gebiet tätige Ärzte besonders gepflegt. In Deutschland ist der Ausbau der Narkose vernachlässigt worden, da man mehr auf die Vervollkommnung der örtlichen Betäubung bedacht war und in ihr das Heil für den Kranken sah. Auf keinem Gebiet der Wissenschaft verläuft die Entwicklung geradlinig. Der Äther, einige Zeit wegen seiner Reizwirkung auf die Atmungsorgane etwas mißachtet, wird heute wieder von vielen Anästhesisten bei richtiger Handhabung und Dosierung als das am wenigsten gefährliche Narkotikum bezeichnet. Die Technik der Narkose hat allem Anschein nach eine nahezu vollendete Ausgestaltung erreicht. Und doch bleiben auf dem Gebiete der Schmerzbekämpfung noch manche Wünsche offen. Von welcher Seite werden sie erfüllt? Vielleicht schlägt das Pendel einmal wieder in der Richtung der Lokalanästhesie aus. In der Greisenchirurgie wird dies voraussichtlich der Fall sein.

Magenresektionen wegen Karzinom, Eingriffe an den Gallengängen bei ikterischen Kranken, Prostatektomien bei allgemeiner Arteriosklerose zum Beispiel verlaufen in hohem Alter in örtlicher Betäubung sicher glatter als in Narkose.

Einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf die Vollkommenheit und Schnelligkeit der Genesung Operierter hat das **Frühaufstehen nach Operationen** und die **Krankengymnastik** gebracht; sie sind bei konsequenter Durchführung die natürlichsten und wirksamsten Maßnahmen zur Verhütung postoperativer Störungen von seiten der Atmungsorgane (Lungenatelektasen und -entzündungen), des Kreislaufes (Thrombose, Embolie) und der Verdauungsorgane (Magenatonie, Darmlähmung), da die im Liegen teilweise erschlaffte Muskulatur durch diese Behandlung ihren Tonus wiedergewinnt und die vegetativen Funktionen ihre Tätigkeit schneller aufnehmen. Die spezielle Atemgymnastik vor und nach Thoraxoperationen trägt wesentlich zur vollen Belüftung der Lunge, zur Resorption von Exsudaten und zur Verhütung von die Atmung beeinträchtigenden Verwachsungen bei. In der Unfallchirurgie erzielen systematische Bewegungsübungen — die funktionelle Frakturenbehandlung von *Champonière* — in Verbindung mit der Ruhigstellung der Bruchstücke die schnellste Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit des Verletzten. Dies unermüdlich hervorgehoben zu haben, ist ein großes Verdienst von *Lorenz Böhler*.

Zu dem Einfluß, den die Wandlung der allgemeinen Grundlagen auf die Chirurgie unserer Zeit ausübte, treten noch Faktoren, die besonders die Operationstechnik änderten und neue Möglichkeiten des Operierens schufen. Ein Beispiel dafür, wie spät sich eine anatomische Entdeckung, die zunächst kaum beachtet wurde und schließlich ganz in Vergessenheit geriet, schließlich doch noch praktisch auswirken kann, stellt die Kenntnis vom **Aufbau der Lunge** dar. Schon 1880 vertrat der Berner Anatom *Aeby* auf Grund eigener Untersuchungen eine Auffassung über die Anatomie der Lunge, die unseren heutigen Vorstellungen weitgehend entsprach. 1889 lehrte der Pathologe am Brompton-Hospital in London, *William Ewart*, daß die anatomisch funktionellen Einheiten der Lunge nicht die Lappen sind, sondern Lungenpartien, die um Bronchien angeordnet sind — man nennt sie heute Segmente —, daß ihr Bronchial- und Alveolarsystem nahezu vollständig voneinander getrennt ist. Bedeutung erlangte diese Erkenntnis von der Struktur der Lunge erst, als *Kramer* und *Glass* (New York) 1932 zeigten, daß Abszesse bestimmten „bronchopulmonalen Segmenten" zugeordnet sind, als man erkannte, daß Entzündungen an den Abgängen einzelner Segmentbronchien ein Hinweis auf die Erkrankung des dazugehörigen Lungenparenchyms sind, als die segmentale Begrenzung mancher Lungenerkrankungen festgestellt wurde und schließlich als *Churchill* und *Belsey* 1939 als erste, später *Blades* (1943), *Overholt* (1947) *u. a.* die Möglichkeit der anatomisch gerechten Entfernung einzelner Segmente und Segmentgruppen unter Schonung der restlichen Segmente eines Lappens bewiesen.

Eine noch bedeutsamere Entwicklung als die Lungenchirurgie hat die **Herzchirurgie** genommen. Die Naht der Herzwunde, die 1896 von *Ludwig Rehn* in Frankfurt zum ersten Mal erfolgreich ausgeführt wurde, die Entfernung von Geschossen aus dem Herzmuskel (*v. Manteuffel* 1903) und aus dem Herzinneren *(Sauerbruch)*, die Beseitigung gutartiger Geschwülste des Herzens (*Sauerbruch* 1911), die Befreiung des durch die Verschwielung des Herzbeutels in seiner Pumparbeit behinderten Herzens (*L. Rehn* 1912, *Sauerbruch* 1913, *Schmieden* 1916) und die erste erfolgreiche Embolektomie aus der Lungenschlagader nach dem an der Leiche ausgearbeiteten Operationsverfahren von *Trendelenburg* durch *M. Kirschner* 1923 waren als Pionierleistungen lange Zeit die einzigen Eingriffe, die man am Herzen wagte. Die erste entscheidende Wendung auf diesem Gebiet trat ein, als *Gross*, Boston, 1938 erfolgreich einen offenen Ductus Botalli unterband, als *Crafoord*, Stockholm, und *Gross*, Boston, 1944 unabhängig voneinander die Isthmusstenose der Brustaorta beseitigten und vor allem als 1945 *Blalock*, Baltimore, auf Grund der pathologisch-physiologischen Beobachtungen von *Helen Taussig* bei angeborenen Herzfehlern die Einpflanzung der A. subclavia in die Pulmonalarterie zur Verbesserung der Symptome bei der zumeist mit Blausucht einhergehenden *Fallot*schen Tetralogie der Säuglinge und Kinder empfahl.

Dieser geniale Eingriff war, obgleich er den Herzfehler nicht beseitigt, sondern nur seine pathologisch-physiologische Auswirkung teilweise kompensiert, in vieler Hinsicht für die Entwicklung der Herzchirurgie von entscheidender Bedeutung. Die Scheu vor Eingriffen bei lebensbedrohenden Herzfehlern war nun überwunden, und Jahr für Jahr wurden neue Methoden zur operativen Korrektur angeborener und erworbener Herzfehler angegeben. Der erfolgreichen Operation von *Blalock* folgten 1948 die direkte Erweiterung der stenosierten Pulmonalklappen durch *Sellors* und durch *Brock*, London, und die Sprengung der Mitralstenose im gleichen Jahr durch *Bailey*, Philadelphia, und später durch *Harken*, *Smithy* und *Brock*, Operationen, die zu gleichem Vorgehen an der Aorten- und Trikuspidalklappe *(Bailey)* anregten. Die *Blalock-Taussig*sche Operation bei mit Blausucht einhergehenden angeborenen Herzfehlern hat aber auch zu intensiver Forschung in der Diagnostik und Pathophysiologie der Herzfehler veranlaßt, die einen besonderen Impuls durch die Ausgestaltung der Registriermöglichkeiten mit dem von *W. Forssmann* 1928 erstmals verwendeten **Herzkatheter** durch *A. F. Cournand* und *D. W. Richards* erhielt. Der Herzkatheterismus ist heute ein vielfach unentbehrliches Verfahren zur Differenzierung von Herzfehlern und damit auch zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art einer Herzoperation. Er belastet bei richtiger Durchführung den Kranken nicht nennenswert. Die Röntgenkontrastdarstellung des Herzens und der großen Gefäße, besonders im Serienverfahren mittels Kinematographie nach *Janker* gibt ein morphologisches Bild des Herzfehlers, aber auch in gewissem Umfang Einblick in die Funktion des Herzens. Als eine weitere Vervollkommnung in der Diagnostik pathologischer Herz-Kreislauf-Verhältnisse darf die Farbstoffverdünnungsmethode gelten, die in jüngster Zeit an der *Mayo*-Klinik von dem Arbeitskreis um *Wood, Swan, Helmhoke, Fox* in Fortentwicklung der von *Kramer und Matthes* begründeten Oxymetrie ausgearbeitet wurde.

Die Möglichkeiten des Operierens am Herzen erweitern sich in der Gegenwart ständig. War es bis vor kurzem nur möglich, mit dem tastenden Finger oder mit Instrumenten am geschlossenen Herzen und bei intakter Herz-Lungen-Funktion Klappenverengerungen zu sprengen oder Defekte in den Scheidewänden der Herzhöhlen durch Kunstkniffe zu verschließen, so kann man heute in Hypothermie *(Bigelow, Swan, Lewis und Taufic)* oder durch **künstliche Perfusion mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine** *(Gibbon, Dodrill, Jongblood, Lillehei, Meloon, Kirklin, Crafoord und Senning)*, unter Sicht am weitgehend oder auch vollkommen blutleeren und sogar stillstehenden Herzen zahlreiche, selbst höchst komplizierte Fehlbildungen des Herzens mit Störung seiner Funktion in aller Ruhe korrigieren. Es war ein weiter Weg von dem wohl ersten Pumpoxygenator, den sich der junge Assistent am *Schmiedeberg*schen Institut in Straßburg und der spätere Ordinarius für Pharmakologie in Tübingen *Carl Jacobj* zur Perfusion von Organen zum Studium ihrer Funktion unabhängig vom Nervensystem konstruierte bis zu den heutigen mehr oder minder vollkommenen und komplizierten Herz-Lungen-Maschinen, und es bedarf noch intensiver Arbeit, um alle Gefahren des extrakorporalen Kreislaufes sicher zu bannen.

Im Mittelpunkt des Interesses steht heute fast allzu sehr die Herz- und Lungenchirurgie. Ihre großen Erfolge der letzten 20 Jahre blenden etwas. Man darf bei allen Fortschritten und Möglichkeiten der Thoraxchirurgie nicht vergessen, daß anderen Gebieten chirurgischen Handelns, vor allem auch der **Unfallchirurgie**, eine wesentlich größere soziale Bedeutung zukommt. Im Zeitalter der Technik, der Industrialisierung und

des Verkehrs häufen sich trotz aller Verhütungsmaßnahmen die Unfallverletzungen. Sollen die Heilungsergebnisse die üblen Folgen solcher Unfälle einigermaßen kompensieren, so bedarf es des ständigen Ausbaues der Behandlung Unfallverletzter. Wie sehr die Beachtung des „Unscheinbarsten" nach *K. L. Schleich* über Erfolg oder Mißerfolg gerade in der Unfallchirurgie entscheiden kann, soll am Beispiel der Verletzungschirurgie der Hand erläutert werden. Die Hand als hochdifferenziertes und höchst wertvolles Organ kann schon durch geringfügige Verletzung in ihrer Funktion und damit in ihrem Gebrauchswert erheblich beeinträchtigt werden. Die Ergebnisse der Wiederherstellungschirurgie an der Hand in vergangener Zeit waren infolge schleichender oder eitriger Infektionen und Verwachsungen vor allem im Bereich der Sehnen und infolge unzweckmäßiger Erst- und Spätversorgung kombinierter Handverletzungen zumeist sehr unbefriedigend. Eine grundlegende Wandlung brachte die „atraumatische Operationstechnik" *(St. Bunnell, Moburg, Iselin, Buff)* und eine Änderung der Taktik der Erst- und Spätversorgung von Handverletzungen. Die Handchirurgie in ihrer modernen Form gewinnt auch in Deutschland zunehmend an Bedeutung.

Im Rahmen dieser Darlegungen würde es zu weit führen, noch auf Einzelheiten der Wandlung chirurgischer Entscheidungen durch neuere Anschauungen über die Pathophysiologie der Verbrennung und über die Trophik und Funktion der Organe bei Querschnittslähmung, durch die Einführung der Osteosynthese nach *Küntscher*, durch tiefere Einblicke in die Gesetze der Transplantation von Haut, Knochen, Gefäßen und Organen und durch erweiterte Kenntnisse der anatomischen Strukturen, z. B. der Leber und der Niere, und nicht zuletzt durch die Forschung über die Biologie des Krebswachstums einzugehen. Es soll aber noch die Frage erörtert werden, ob sich die Grundlagen chirurgischen Handelns durch die Änderung der **Beziehungen zwischen Arzt und Kranken** gewandelt haben und in welche Richtung die Entscheidungen maßgebender Stellen gelenkt werden müssen, um das zunehmende Wissen und Können nicht allein in der Chirurgie, sondern im weiteren Sinne in der gesamten Heilkunde den Kranken in vollem Umfange nutzbar zu machen.

Seit dem Ende des letzten Jahrhunderts sind in Deutschland zwischen Arzt und Kranken in steigendem Maße Krankenkassen und Sozialversicherungen getreten. Sie haben, abgesehen von gewissen Nachteilen, die ihnen zweifellos anhaften und die nicht verkannt werden dürfen, großen Segen gestiftet. Nur einige Beispiele seien angeführt. So hat die Betreuung der Tuberkulosenkranken durch Landes- und Reichs- bzw. Bundesversicherungsanstalten die Behandlung dieser verheerenden Seuche sehr gefördert. Von weittragendem Einfluß waren die Maßnahmen der Berufsgenossenschaften zur Verbesserung der Versorgung Unfallverletzter. Zusammen mit der Gesinnung der Ärzteschaft ist es der Sozialversicherung in ihrer Gesamtheit zu danken, daß der Satz „Weil Du arm bist, mußt Du früher sterben" in unserem Lande keine Gültigkeit besitzt. Er kann umgeprägt werden: „Weil Du versichert bist, hast du alle Möglichkeiten bester Behandlung". Institutionen sind so gut und so schlecht, wie sie von Menschen gehandhabt werden. Wir Ärzte sollten stets darauf achten, daß die Sozialversicherung unsere Handlungs- und Gewissensfreiheit nicht einschränkt. Nicht die Versicherung ist der Auftraggeber des Arztes, sondern allein der Kranke, von dem der Arzt seinen Auftrag zum Helfen und wenn möglich zum Heilen erhält.

Die außergewöhnliche Entwicklung der Heilkunde in unserer Zeit und die Tatsache, daß die stationäre Krankenbehandlung gegenüber früher erheblich zugenommen hat, zwingen zu einem **Ausbau der Kliniken und Krankenhäuser.** In dieser Hinsicht liegt in Deutschland, selbst im Vergleich zu Italien, das zwar durch eine herrliche Landschaft, aber nicht durch Glücksgüter gesegnet ist, ein großer Nachholbedarf aus den letzten 40 Jahren vor. So bedauerlich dies ist, so bietet sich doch gerade jetzt die einzigartige Gelegenheit, Kliniken und Krankenhäuser nach modernen, für voraussichtlich lange Zeit gültigen Gesichtspunkten zu errichten. Nachdem während der letzten 12 Jahre die gröbsten Schäden, die der Krieg in unserem Lande hinterlassen hat, behoben wurden, ist es für den Staat und die Kommunalverwaltungen eine vornehmliche Aufgabe, sich mit Nachdruck dem Aufbau und der Ausgestaltung von Kliniken und Krankenhäusern zuzuwenden. An dieser umfassenden Aufgabe sollten sich außer den Sozialversicherungen auch die Lebensversicherungen und private Unternehmen beteiligen, denen der Gesundheitszustand ihrer Versicherten bzw. ihrer Arbeiter und Angestellten nicht gleichgültig sein können. Die neuen Stätten der Krankenbehandlung dann mit dem richtigen Geist zu erfüllen, ist Aufgabe der Ärzte, der Schwestern und aller in einem Krankenhaus Tätigen, um die durch die Wandlung der Grundlagen chirurgischen und ärztlichen Handelns möglichen Heilerfolge dem hilfesuchenden Kranken nutzbar zu machen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Zenker, Direktor der Chirurg. Univ.-Klinik, Marburg an der Lahn.

DK 617 - 089 (091)

100 Jahre Geburtshilfe

von H. H. SCHMID

Zusammenfassung: Von den großen Fortschritten, die seit 100 Jahren in der Geburtshilfe erzielt worden sind, werden kurz besprochen: die Ätiologie, die Verhütung und Behandlung des Kindbettfiebers, die aszendierende Gonorrhoe im Wochenbett, die Lues in ihren Beziehungen zur Gravidität, die Schwangerschaftstoxikosen, die Placenta praevia, die Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe, die abdominale Schnittentbindung, die vaginale Schnittentbindung, die Beckenspaltung, die Behandlung der Nachgeburtsperiode, Scheidenspülungen im Wochenbett, das Frühaufstehen, das Stillen und die Brustdrüsenentzündung, die Schmerzlinderung in der Geburtshilfe und die Schwangerschaftsverhütung.

Summary: A brief report is given on the great advances in obstetrics during the past 100 years. The following points are dealt with: Etiology, prophylaxis and therapy of puerperal fever, the ascending gonorrhoea during childbed, the influence of syphilis on pregnancy, toxaemias of pregnancy, placenta praevia, disturbances of blood coagulation in the field of obstetrics, the abdominal Caesarean section, the vaginal Caesarean section, dissection of the pelvic girdle, therapy in the post-partum period, douching of the vagina in childbed, early getting up of the patient, breast-feeding, mastitis, alleviation of pain in obstetrics, and contraception.

Im Jahre 1858 waren zwar schon mehr als 10 Jahre seit der umwälzenden Entdeckung von *Ignaz Philipp Semmelweis* vergangen, über die 1847 in der Gesellschaft der Ärzte zu Wien *Ferdinand Hebra* zum ersten Mal kurz berichtet hatte. Seine Lehre von der Ätiologie des Kindbettfiebers hat zunächst aber keine Anerkennung gefunden, zum Teil wohl durch seine eigene Schuld, da er an *Spaeth* (Wien), an *Scanzoni* (Würzburg), an *Siebold* (Göttingen) und schließlich an

sämtliche Professoren der Geburtshilfe seine „offenen Briefe" schrieb, sie in seiner rauhen Art als Mörder bezeichnete und sie damit begreiflicherweise gewaltig vor den Kopf stieß. Vielleicht wären ohne diese Brüskierung seine so bedeutsamen Lehren über Chlorwasserwaschungen als Desinfektionsmittel in heutiger Bezeichnung, über Infektionsverhütung durch Vermeiden der Berührung von „zersetzten tierisch-organischen Stoffen" entsprechend der späteren Aseptik, seine Erkenntnis der Selbstinfektion schon damals allgemeingültig geworden.

Semmelweis hat seinen eigenen Ruhm nicht mehr erleben dürfen. In der Irrenanstalt in Döbling bei Wien fand er 1867 den Tod an einer richtigen Septikopyämie, also an derselben Krankheit, deren Verhütung sein lebenslanger Kampf gegolten hatte, nachdem er sich bei der ärztlichen Behandlung eines Kindes des Pförtners der Anstalt an dessen Panaritium selbst infiziert hatte. Dieses Ende ist an sich tragisch genug und hätte nicht bei der Verfilmung dieses Stoffes durch eine Sterbeszene während eines Vortrages in der Wiener Gesellschaft der Ärzte ersetzt und verfälscht werden sollen, denn nach seinen Vorträgen und Diskussionen im Mai, Juni und Juli 1850 hat *Semmelweis* das Rednerpult dieser Gesellschaft kein zweites Mal mehr betreten.

Die übergroße Mehrzahl der Fälle von Puerperalfieber hat sich verhüten lassen, wenigstens an geburtshilflichen Anstalten, im Gegensatz zur Mitte des 19. Jahrhunderts, wo gerade, wie *Semmelweis* erschütternd schildert, in den Anstalten der Infektionsverbreitung Tür und Tor geöffnet war, wenn einmal das „Leichengift" von Studenten und Ärzten, die aus dem pathologischen Institut unmittelbar in den Kreißsaal kamen, dorthin eingeschleppt worden war. Aber auch nachdem die Lehren von *Semmelweis* in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts allgemein Beachtung gefunden hatten, blieben immer noch genug Fälle übrig, die auswärts entbunden worden waren und meist dann in desolatem Zustand in Kliniken eingeliefert wurden. Vielfache Versuche, besonders seit Anfang unseres Jahrhunderts, haben Zeugnis von den ehrlichen Bemühungen der Wissenschaftler und praktischen Ärzte abgelegt, das Wochenbettfieber zur Heilung zu bringen. Ohne den geringsten Anspruch auf Vollständigkeit sei nur an Collargol und Elektrargol, an Antistreptokokkenserum *(Metschnikow)*, an spezifische und unspezifische Reiztherapie erinnert, angefangen von Milchinjektionen *(Holler, Rudolf Schmidt)*, über Terpentingaben, Aolan bis zum Omnadin und anderen neueren Mitteln.

Erst in den allerletzten Jahrzehnten ist ein wirklicher Fortschritt nicht nur zur Verhütung, sondern auch zur Behandlung des Wochenbettfiebers und der meisten übrigen Infektionskrankheiten geschaffen worden durch die Chemotherapie von *Paul Ehrlich* bis *Domagk* und durch die Antibiotika *(Fleming* und seine zahlreichen *Nachfolger)*.

Daß diese herrlichen Mittel, die kein Arzt mehr missen möchte, leider auch ihre Schattenseiten haben, ist genügend bekannt. Statt längerer Auseinandersetzungen sei nur die Bakterienresistenz diesen Mitteln gegenüber hervorgehoben.

Das Puerperalfieber nach regelrechter Geburt ist besonders durch die prophylaktischen Verfahren, durch Vermeidung vaginaler Untersuchungen kurz vor und während der Geburt, durch bessere Ausbildung von Ärzten und Hebammen in der äußeren und rektalen Untersuchung, durch Warnung vor dem Geschlechtsverkehr in den letzten 6 Wochen der Schwangerschaft glücklicherweise eine außerordentliche Seltenheit geworden, kommt aber auch heutzutage immer noch vor als Folge nichtaseptischer und vielfach nicht indizierter manueller Plazentalösungen. Daß aber dieses schwere Krankheitsbild trotz der Verminderung nach regelrechter Geburt noch immer nicht ganz ausgerottet ist, hat die böse Fruchtabtreibung bewirkt. Wenn der Abtreiber nicht genügend aseptisch vorgeht, solche Eingriffe in seiner Sprechstunde vornimmt, oft sogar ohne Narkose, und die Abwehrbewegungen der Patientin oder das mangelnde Geschick des „Operateurs" zur Perforation geführt haben, so ist es kein Wunder, wenn unter solchen Verhältnissen auch heutzutage noch schwere und schwerste Infektionen vorkommen, die sich nicht nur auf die Gebärmutter und ihre nächste Umgebung beschränken brauchen, sondern in Form einer allgemeinen Septikopyämie oder einer Peritonitis selbst im Zeitalter der Sulfonamide und der Antibiotika noch zum Tode führen können.

Eine andere Folge der Abtreibung, aber auch der lege artis vorgenommenen Fehlgeburtbehandlung, die entzündlichen Adnexerkrankungen sind durch die frühzeitig einsetzende Behandlung mit chemotherapeutischen und antibiotischen Mitteln ebenso selten geworden wie die aszendierende Gonorrhoe.

Letztere kann im Beginn so leicht geheilt werden, daß man geneigt ist, als Nachteile der Penicillinbehandlung und der raschen Heilbarkeit die größere Sorglosigkeit zu empfinden, die besonders die Männer entgegen der früheren Furcht vor Ansteckung oft erkennen lassen. Bei der schwereren Geschlechtskrankheit, der Lues, sind auch gewaltige Änderungen zu verzeichnen. Vor 100 Jahren hatte die Diagnostik der Syphilis in der Schwangerschaft noch mit Schwierigkeiten zu kämpfen, da es damals noch keine Wassermannsche Reaktion gab und erst wenig mehr als 50 Jahre verflossen sind, seitdem die ersten Mitteilungen über die Entdeckung der Spirochaeta pallida *(Schaudinn)* und die ersten Erfolge der Salvarsanbehandlung *(E. Hoffmann)* 1906 in der Münchener Medizinischen Wochenschrift erschienen sind. Vorher hatte man mit einer gewissen Resignation die Tatsache der damals Erbsyphilis genannten Erkrankung hingenommen und kaum gewagt, während der Schwangerschaft eine spezifische Behandlung mit Quecksilber und Jod durchzuführen. Erst in den letzten Jahrzehnten ist es klargeworden, daß die konnatale Lues in der übergroßen Mehrzahl der Fälle durch eine intensive Behandlung der Mutter in der Schwangerschaft zu verhüten ist, wenn diese Behandlung rechtzeitig vor dem 5. Monat beginnt und systematisch bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt wird, unabhängig davon, ob die Infektion kürzere oder längere Zeit zurückliegt, und ob die Seroreaktion noch stärker positiv oder überhaupt schon negativ geworden ist. Da man in der ersten Begeisterung über die große Entdeckung des Salvarsans durch *Ehrlich-Hata* manche Todesfälle gerade bei schwangeren luisch infizierten Frauen erleben mußte, ist die Ablösung der Salvarsanbehandlung durch die Penicillinbehandlung in der Schwangerschaft als großer Segen zu werten.

Gewaltig haben sich unsere Kenntnisse über die Eklampsie vermehrt, wenn auch die letzte Antwort auf die Frage nach ihrer Ätiologie noch nicht gegeben werden kann. Obwohl die Eklampsie als die „Krankheit der Theorien" *(P. Zweifel)* gegolten hat, sind um die Jahrhundertwende schon einige Tatsachen gefunden worden, die doch wichtiger sind als die besten Theorien, so die Entdeckung der Fleisch-Milchsäure durch *Zweifel*, die ersten Anfänge einer Biologie der Plazenta *(Hofbauer)* und besonders die zusammenfassenden Arbeiten von *L. Seitz, Essen-Möller u. a.*, die in unendlich mühsamer Arbeit Baustein auf Baustein zusammengetragen und bis dahin weit verstreute Krankheitsbilder unter einen Hut gebracht haben. Die „Schwangerschaftsniere" ist nicht mehr eine Nierenkrankheit, wie *Leyden u. a.* geglaubt hatte, die „Schwangerschaftsleber" wird in den Lehrbüchern nicht mehr unter den Leberkrankheiten abgehandelt, der schwere Herpes gestationis ist keine Hautkrankheit mehr und die perniziosaähnliche Schwangerschaftsanämie ist nicht bei der Hämatologie untergebracht, sondern alle diese und noch andere Krankheitserscheinungen gelten heutzutage als **Schwangerschaftstoxikosen.** Besonders die Beachtung des präeklamptischen Syndroms mit der Trias: Ödeme, Eiweißausscheidung im Harn und Blutdrucksteigerung, ist heutzutage jedem praktischen Arzt, jedem Studenten, jeder Hebamme geläufig. Durch diese geistige Konzeption sind die Erkenntnisse der Pathogenese wesentlich gefördert, ist aber auch eine aus-

gedehnte Prophylaxe möglich geworden, besonders durch die Schwangerenvorsorge *(G. Döderlein u. a.)*.

In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts blieb bei schweren Fällen von **Placenta praevia** meist nichts anderes übrig, als die digitale Wendung nach *Braxton-Hicks*, bei der gewöhnlich das Kind verloren war und fast $^2/_3$ der Mütter zugrunde gingen (*Füth*, Koblenz). Bessere Kenntnisse des Geburtsmechanismus haben zur richtigen Folgerung geführt, es nicht erst zur Distraktion des unteren Uterinsegmentes und des Gebärmutterhalses kommen zu lassen,, sondern diesen stundenlang dauernden und somit die Blutung aus den mütterlichen Gefäßen wesentlich fördernden Vorgang durch die abdominale Schnittentbindung auszuschalten, selbst wenn bei Placenta praevia totalis das Kind schon abgestorben ist, umsomehr bei lebendem Kind. Dagegen konnte bei lateralem Sitz der Plazenta eine erstaunlich große Zahl lebender Kinder geboren werden, seitdem man an Stelle der intraovularen Metreuryse der Blasensprengung die Kopfschwartenzange *(Willet, Gauß)* hinzufügt, damit eine zusätzliche Blutung zwischen Entfernung des Metreurynters und innerer Wendung vermeiden gelernt hat. Die Infektionsgefahr der ausgebluteten Patientin kann durch chemotherapeutische und antibiotische Mittel wesentlich vermindert, der größeren Gefahr der zu starken Blutung und Verblutung durch rechtzeitige und wiederholte Bluttransfusionen meist erfolgreich begegnet werden.

Ähnliches gilt für die Eingriffe bei vorzeitiger Lösung der Plazenta. Ganz genaue Kenntnisse auf diesem Gebiet haben ebenso wie bei der Fruchtwasserembolie die Rolle der **Gerinnungsvorgänge** *(Runge, Irene Hartert, Niesert u. a.)* besonders in den Vordergrund treten lassen. Auch die Fortschritte in der noch wenig verbreiteten Serologie der Plazenta *(Meta Sander)* seien hier genannt.

Die gewaltigen Fortschritte auf geburtshilflichem Gebiet lassen sich besonders gut am Beispiel der **abdominalen Schnittentbindung** erkennen. 1858 war beim absolut verengten Becken als der Hauptindikation dieser Eingriff eine Operation auf Leben und Tod, da es sich um die klassische Sektio handelte, den Schnitt im Gebärmutterkörper, der zunächst nicht einmal ordentlich genäht wurde, so daß eine tödliche Peritonitis die übliche Folge der heroischen Operation war. Es war als Fortschritt zu begrüßen, als *Porro* 1876, angeregt durch die guten Erfolge der Korpusamputation (fälschlich meist als supravaginale Amputation bezeichnet) bei Myomen das Verfahren auf die Geburtshilfe übertrug und die Abtragung des Gebärmutterkörpers im Anschluß an die Entwicklung des Kindes lehrte, damals noch mit extraperitonealer Stumpfversorgung. Wenn auch unter den damaligen Verhältnissen so manche Frau trotzdem noch an Infektion zugrunde ging, besonders an Peritonitis, so wurde doch die Sterblichkeit schon sehr herabgesetzt.

Aber erst die intensiven Bemühungen von *Kehrer sen., Saenger, Leopold u. a.* um eine bessere Nahttechnik haben zu einem Umschwung im Sinne einer konservierenden Operation, d. h. der Erhaltung der aufgeschnittenen und wieder sorgfältig nach besonderer Technik genähten Gebärmutter geführt. Dabei mußten allerdings strenge Vorbedingungen eingehalten werden. Frauen, die innerlich untersucht worden waren, Frauen mit frühem oder vorzeitigem Blasensprung oder mit der geringsten Temperatursteigerung wurden von der Sektio aus relativer Indikation ausgeschlossen, es wurde lieber die Perforation selbst des lebenden Kindes vorgenommen, als die Mutter der Gefahr der Peritonitis auszusetzen. Auch der quere Fundalschnitt *(Fritsch)* hat daran nichts geändert. Außer der primären Infektionsgefahr bestand aber noch die Gefahr der Ruptur der Uterusnarbe nach klassischem Kaiserschnitt bei einer späteren Schwangerschaft und Geburt.

Erst die Verlegung des Schnittes in den Isthmus, zunächst als Längsschnitt, später als Quer- und Bogenschnitt mit Deckung der ersten zwei Nahtreihen durch die Harnblase und ihr Bauchfell, von *Ritgen und Kehrer sen.* schon Jahrzehnte früher, aber als regelmäßiges Verfahren erst von *Frank, Sellheim, Latzko u. a.* empfohlen und bald allgemein anerkannt, hat sowohl die Infektions- als die Narbenrupturgefahr derart vermindert, daß man auch in verdächtigen Fällen heutzutage besonders mit Unterstützung durch Sulfonamide und Antibiotika diese Schnittentbindung im Interesse des Kindes ausführen kann, ohne die Mutter allzusehr zu gefährden. Die extraperitoneale Sektio, besonders von *Küstner sen.* u. a. propagiert, scheint sich heutzutage überlebt zu haben, ebenso die von *Doerffler* empfohlene Hervorwälzung des uneröffneten Uterus vor die Bauchdecken.

Auch die **vaginale Schnittentbindung**, für die sich um die Jahrhundertwende besonders *Dührssen* in temperamentvollster Weise eingesetzt hatte, ist seltener geworden, da die abdominale Schnittentbindung wenigstens von einem in der vaginalen Technik nicht erfahrenen Operateur leichter beherrscht wird. Für manche Fälle, z. B. Nabelschnurvorfall bei noch erhaltenem Zervikalkanal, Plazenta praevia mit Sitz in der hinteren Wand, hat aber auch heute die vaginale Schnittentbindung durchaus ihre Berechtigung.

Ähnliches gilt von der **Beckenspaltung**; als Symphyseotomie noch aus dem 18. Jahrhundert stammend, als Hebosteotomie um die Jahrhundertwende ein modernes Verfahren geworden (oder sollte man es besser als Mode bezeichnen?) ist dieser Eingriff trotz der Bemühungen von *Erwin Kehrer* meist nur als historisch interessant bezeichnet worden, hat aber in seltenen Ausnahmefällen bei Mehrgebärenden mit Kontraindikation gegen eine abdominale Schnittentbindung auch heutzutage in wenigen, ausgewählten Fällen noch seine Berechtigung *(H. H. Schmid)*. Die Versuche einer dauernden Erweiterung des knöchernen Beckens durch Promontoriumresektion *(Rotter, H. H. Schmid)* haben nur wenig Anklang gefunden. Nur *Zarate* (Buenos Aires) hält nach wie vor an seiner partiellen Symphysektomie fest und berichtet über gute Erfolge. Ein Verfahren zur Schnellentbindung, nämlich Erweiterung der weichen Geburtswege in wenigen Minuten in Lumbalanästhesie *(Delmas)* ist gleichfalls außerordentlich selten geworden, kann aber in geeigneten Fällen bei genauer Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und Vorbedingungen, die *Delmas* mit Recht fordert, auch heutzutage noch für ganz seltene Fälle empfohlen werden, während das alte „Accouchement forcé" mit Recht nur mehr historisches Interesse hat.

Ebenso ist es ganz still geworden um die künstliche Frühgeburt und die prophylaktische Wendung beim **engen Becken**, die Umwandlung von Gesichts- in Hinterhauptslage. Diese Eingriffe werden heutzutage nicht mehr gelehrt und nicht mehr durchgeführt. Leider gilt nicht dasselbe für die hohe Zange, die besser auch aus der Geburtshilfe verschwinden sollte. Sie wird immer noch in der Praxis hie und da ausgeführt, nicht aber immer zum Segen für Mutter und Kind. Dagegen ist die äußere Wendung bei Beckenendlage oft mit Erfolg ausgeführt worden, weniger erfolgreich die Umwandlung einer Querlage in eine Kopflage durch äußere Wendung. In der Behandlung der **Nachgeburtsperiode** hat sich bis vor wenigen Jahren nicht sehr viel geändert, meist wird an dem abwartenden Verfahren festgehalten, wie es den Regeln der klassischen Geburtshilfe entspricht. Von Neuerungen im Laufe des letzten Jahrhunderts sind in kurzer Zusammenfassung hinzugekommen: die Aortenkompression, die Aufspritzung nach *Mojon-Gabastou*, vor dem Versuch des *Credé*schen Handgriffes auszuführen, die Bemühungen um Vermeidung der manuellen Plazentalösung. Andererseits bei starker Blutung die dringende Forderung *(Stoeckel)*, die letztgenannte Operation unter Umständen gleich als erstes Verfahren unter Abweichung der sonst üblichen Reihenfolge an die erste Stelle zu setzen.

Aus den letzten zwei Jahrzehnten stammen die Versuche, durch eine aktivere Leitung der Nachgeburtsperiode mit Einspritzung von halbsynthetischen Ergotinpräparaten eine Verminderung des Blutverlustes bei Abkürzung der Nachgeburtszeit zu erzielen. Durch dieses vielfach mit Erfolg geübte Verfahren kann man an großen Reihen von

Geburten wohl gute Erfolge erzielen, es ist aber nicht gelungen, damit die Häufigkeit der manuellen Lösungen und das Zurückbleiben von Plazentateilen wesentlich herabzusetzen. Für diese Metherginprophylaxe treten *Sauter, Wenner, Sjöstedt u. a.,* besonders *Leinzinger* ein.

Ganz besonders wichtig ist aber die reichliche Anwendung der **Bluttransfusion** unter den üblichen Voraussetzungen. Dadurch ist wenigstens an Kliniken die Sterblichkeit an Verblutung bei den verschiedensten Komplikationen von der gewöhnlichen atonischen Nachblutung bis zur Placenta accreta ganz wesentlich zurückgegangen. In der häuslichen Geburtshilfe kann die schwere Blutung unter der Geburt auch heute noch lebensgefährlich werden, aber gerade viele Fälle von Blutungen in und nach der Nachgeburtsperiode wären vermeidbar, wenn endlich einmal allen Ärzten und Hebammen die Gefährlichkeit des unzeitigen und unsachgemäßen Herumdrückens an der Gebärmutter klargeworden wäre, wodurch oft erst infolge der Ungeduld der geburtsleitenden Person die bis dahin fehlende oder nur geringe Blutung erst richtig angefacht wird.

Von den Gerinnungsstörungen und der Behandlung der Afibrinogenämie war schon oben die Rede.

In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts war es vielfach üblich, bei gesunden **Wöchnerinnen Scheidenspülungen** vorzunehmen. Erst durch die Untersuchungen an der *Zweifel*schen Klinik in Leipzig und an vielen anderen Orten ist es klargeworden, daß diese Spülungen in der übergroßen Mehrzahl der Fälle nicht nur entbehrlich, sondern auch schädlich sind und daher unterlassen werden sollen. Es muß für den Arzt jener Zeit schrecklich gewesen sein, eine Wöchnerin durch die damals übliche Karbolwasserspülung zwar vor dem drohenden Wochenbettfieber bewahrt zu haben, sie aber an Karbolvergiftung zugrunde gehen zu sehen.

Vor 100 Jahren wäre wohl mancher Arzt gesteinigt und wegen Kunstfehlers vor die ärztliche Standesbehörde, wenn nicht sogar vor Gericht zitiert worden, wenn es es gewagt hätte, seine Wöchnerin am ersten oder zweiten Tag nach der Geburt aufstehen zu lassen. Mit dem **Frühaufstehen** hat man nicht nur die Absicht verbunden, Thrombose und Embolie im Wochenbett wenn möglich zu verhüten, sondern auch die Rückbildung der Fortpflanzungsorgane besser zu fördern als durch langdauernde Rückenlage. Leider ist die Lehre vom Frühaufstehen geschädigt worden durch das Mißverständnis, daß manche Frauen, die zu Hause geboren haben, der irrigen Meinung waren, Frühaufstehen sei auch gleichbedeutend mit Früharbeiten.

Während es vor 100 Jahren noch viele Kontraindikationen gegen das **Stillen** gab und die Ernährung des Säuglings durch eine Amme in weiten Kreisen geradezu als Mode galt, hat sich das Stillen jeder gesunden Mutter und auch so mancher nicht ganz gesunden Mutter immer mehr durchgesetzt. Wenn es auch heutzutage durch die Forschungen der Kinderärzte in der ganzen Welt und durch die wesentliche Verbesserung der Präparate zur Herstellung einer künstlichen Säuglingsernährung gelungen ist, die künstliche Ernährung zweckmäßiger zu gestalten, so bleibt die natürliche Ernährung doch die beste Garantie für gutes Gedeihen des kleinen Menschenkindes.

Ein wirklich vollwertiger Ersatz für die Ernährung an der Brust der eigenen Mutter ist nur die abgespritzte und entsprechend konservierte Muttermilch. Es ist das unsterbliche Verdienst des Ärztepaares *Kayser* in Erfurt, die Milchsammelstellen ins Leben gerufen zu haben.

Die **Mastitis** war und ist auch jetzt noch eine wahre Krux für Wöchnerinnen, Hebammen und Ärzte. Auch hier haben in den letzten 100 Jahren die verschiedensten Behandlungsmethoden einander abgelöst. Kälte- und Hitzebehandlung, Alkoholumschläge, Biersche Saugglocke, Diathermiebestrahlung, künstliche Höhensonne, Sulfonamide und Antibiotika, Punktion oder Inzision mit Drainage, Einspritzung von Penicillin in und um den Eiterherd. Erst in den letzten Jahren hat sich gezeigt, daß durch zu eifrige Penicillineinwirkung eine hartnäckige Staphylokokkenresistenz diesem Mittel gegenüber gründlich gezüchtet worden ist. Durch diese verschiedenen Wege und Umwege ist die uralte Forderung nach höchster Sauberkeit als Verhütungsmaßnahme erst recht wieder in den Vordergrund getreten, d. h. genaueste Säuberung der Hände der stillenden Mutter und der Pflegeperson unmittelbar vor dem Stillen scheint wichtiger zu sein als die Anwendung von Salben und Pulvern auf die Brustwarzen, wobei Sauberkeit und häufiges Wechseln der Wäsche als selbstverständlich vorausgesetzt werden. Besonders wichtig erscheint auch die Abhärtung der Brustwarzen, spätestens beginnend in der Mitte der Schwangerschaft, durch Waschen mit Wasser, Seife und Lappen, während Alkoholwaschungen besser vermieden werden, da sie die Haut der Brustwarze und ihrer Umgebung durch Fettentzug spröde machen und somit eher geneigt machen zu Rhagadenbildung.

Die **Schmerzlinderung in der Geburtshilfe** hat gerade vor 100 Jahren in Form der „narcose à la reine" ihren Anfang genommen, als die englische Königin Viktoria bei der Geburt ihres 7. Kindes zum ersten Mal Chloroform während der Wehe einzuatmen bekommen hatte. Die geburtshilfliche Betäubung hat alle Narkosearten in entsprechender Modifikation mitgemacht, also Äther, Chloraethyl, Trichloraethylen; Lokal- und Leitungsanästhesie, von der Pudendus- bis zur epiduralen, lumbalen und periduralen Anästhesie.

Das große Verdienst von *Grantley Dick Read* und von sowjetischen Autoren ist es, die Schmerzlinderung unter der Geburt auf eine psychische Basis gestellt zu haben. Durch wochenlange Vorbereitung der Schwangeren gelingt es, unterstützt durch gymnastische Übungen, besonders durch Atemübungen, bessere Kenntnisse über den Geburtsverlauf zu verbreiten und dadurch die Verkrampfungen und Spannungen, die einen großen Teil des Geburtsschmerzes ausmachen, zu lösen. Falsch ist nur die Erwartung von schwangeren Frauen und Ärzten, mit einer vollkommenen schmerzlosen Geburt zu rechnen. Es genügt, wenn die gebärende Frau den Schmerz nur fühlt, aber nicht darunter besonders leidet.

Vor 100 Jahren hätte man es dem Arzt meist sehr übel genommen, wenn er von so „unsittlichen" Dingen wie der **Schwangerschaftsverhütung** überhaupt gesprochen hätte. Alles was mit geschlechtlichen Dingen zusammenhing, war noch bis zum Ende des 19. Jahrhunderts in Schule und Elternhaus, ja selbst in der Sprechstunde des Arztes, von wenigen Ausnahmen abgesehen, vollkommen verpönt. Auch in dieser Beziehung haben sich die Zeiten geändert, und es gibt sicher in der Mitte des 20. Jahrhunderts eine ganze Reihe von Indikationen, die eine Verhütung einer weiteren Schwangerschaft angezeigt erscheinen lassen. Hierher gehören nicht nur die medizinischen Indikationen im einzelnen Falle (Herzfehler, Lungentuberkulose, Nephrosklerose), nicht nur eugenische Indikationen, besonders auf dem Gebiete der Psychiatrie und Neurologie, sondern leider auch wirtschaftliche Gründe, gegeben durch die Wohnungsnot und andere materielle Notstände.

Wenn man weit in die Zukunft vorausschaut, wie *Charles Galton Darwin,* ein Enkel des großen Biologen *Charles Darwin,* der in seinem Buche „Die nächste Million Jahre" auf die künftige Entwicklung der Menschheit eingeht, müßte man Angst vor der Übervölkerung haben, die in einem Mißverhältnis zur Möglichkeit einer Ernährung von vielen Milliarden Menschen stünde.

So weit wollen wir aber nicht vorausdenken, sondern uns freuen, daß gerade auf dem Gebiete der Geburtshilfe in den letzten 100 Jahren viel Neues und Ersprießliches geschaffen wurde, das sich unter friedlichen Verhältnissen noch weiter auswirken und neue Forschungsergebnisse zeitigen wird zum Wohle von Mutter und Kind, und zum Gedeihen aller Völker der ganzen Welt.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. H. Schmid, Direktor der Univ.-Frauenklinik, Rostock, Doberaner Straße 142.

DK 618.2 (091)

Wege und Irrwege der künstlichen Säuglingsernährung in den letzten 100 Jahren und eine Bilanz zum heutigen Stande

von A. WISKOTT und W. DROESE

Zusammenfassung: Die Verfasser vermitteln einen Einblick in die verschlungene Entwicklung der künstlichen Säuglingsernährung in den letzten hundert Jahren. Sie berücksichtigen dabei im wesentlichen die Forschungsergebnisse der deutschsprachigen Pädiatrie, die, befruchtet von der naturwissenschaftlichen Entwicklung um die Jahrhundertwende, versuchte, der Frage nach der besten künstlichen Ernährungsform nachzugehen und zugleich zu ergründen, worin die Unterlegenheit der Kuhmilch gegenüber der Frauenmilch beruhe. Es wird gezeigt, daß die Suche nach einem isolierten Schadensfaktor schließlich die Erkenntnis von der Bedeutung der Korrelationen ergab. Besondere Diskussion erfährt die Kohlenhydratfrage, da der Zusatz von Kohlenhydraten noch heute bei Anwendung von Kuhmilchverdünnungen eine Hauptrolle spielt. Hierbei finden die Studien um die Bifidumflora des Brustkindes und den Bifidumfaktor der Frauenmilch Berücksichtigung. Die Verff. kommen zu dem abschließenden Urteil, daß die Pädiatrie zwar die Grundlagen für eine optimale künstliche Ernährung erarbeitete, auf die natürliche Ernährung aber auch heute noch nicht verzichten kann.

Summary: The authors give an insight into the complicated development of artificial feeding in infants during the past hundred years. In particular, the results of paediatric research within the German speaking area are dealt with, which, influenced by scientific developments around the turn of the century, attempted to study the problem of the best form of artificial feeding in infants. The problem was also to find out why mother's milk is superior to cow's milk. It is pointed out that the search for an isolated nocious factor resulted in the knowledge of the significance of the correlations. Especially discussed is the problem of carbohydrates, the addition of which to diluted cow's milk is today still an important factor. The studies on the bifidum-flora in breast-fed infants and on the bifidum factor of mother's milk are pointed out. The authors come to the final conclusion that paediatric science has worked out the basis for an optimal artificial nutrition, but that the natural form of nutrition is still indispensable.

Die **künstliche oder unnatürliche Ernährung des Säuglings,** d. h. die Verwendung von Zubereitungen aus Tiermilchen und anderer Surrogate zur Aufzucht des Menschenkindes, ist von Fall zu Fall sicher schon lange geübt worden. Zu einem wirklichen Problem wurde dieses Vorgehen jedoch erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts, als unter dem Einfluß der Industrialisierung und Umschichtung der Bevölkerung vom Lande zur Stadt die natürliche Ernährung, einschließlich der ersatzweise durch eine Amme ausgeübten, eine zunehmende Einschränkung erfuhr. Die Entwicklung der künstlichen Ernährung heutigen Standes fällt also mit dem Berichtszeitraum zusammen; sie läuft parallel aber auch zur Entwicklung einer deutschen paediatrischen Wissenschaft, die sich in den 80iger Jahren des vorigen Jahrhunderts allmählich als Tochter der Inneren Medizin emanzipierte; und schließlich ist ihre Geschichte ein Spiegelbild der großartigen naturwissenschaftlichen Fortschritte des letzten Jahrhunderts.

Aus der Bezeichnung einer künstlichen oder unnatürlichen, im Gegensatz zur natürlichen Ernährung, ergab sich von vorneherein eine nicht nur tiefenpsychologisch verankerte, sondern sehr manifeste Abwehrstellung des Arztes, die einerseits dazu führte, das Verlorene, nämlich das praktische Primat der Stillung wieder herbeizuführen (Stillpropaganda), auf der anderen Seite aber die Wissenschaft anstachelte, zu ergründen, warum die Frauenmilchernährung so unbestritten bessere Ergebnisse gegenüber der Kuhmilch, der zumeist als Ersatz gebrauchten Tiermilch habe. Endliches Ziel, das zugleich eine gewisse Resignation bezüglich der Wiedererreichung des erstgenannten Bestrebens einschloß, war, eine künstliche Ernährung mit Kuhmilch zu konstruieren, deren Erfolge jenen der natürlichen nah-, wenn nicht gleichkämen. Unendliche Arbeit ist in dieses Problem gesteckt worden. Man kann vielleicht sagen, daß die deutsche Pädiatrie in ihm einen wesentlichen Teil ihrer Potenzen verzehrte. Die Milch erwies sich, entsprechend ihrer teleologisch präzisierten Eigenschaft als Fortsetzer der mütterlichen Protektion des Artsäuglings, vergleichsweise dem Blute, als ein ganz besonderer Saft. Es wird abschließend die Frage zu erörtern sein, wie weit wir heute der Lösung des Problems nahegekommen sind.

Die Spalten unserer Jubilarin, der Münchener Medizinischen Wochenschrift, sind ein getreuer Führer auf dem Wege dieser Bemühungen, die nicht immer nach vorne, sondern bisweilen auch in die Irre zu führen geeignet waren. Die Fortschritte der Grundlagenforschung veranlaßten auch vielfach die erfolgreiche Wiederaufnahme alter Gedankengänge.

Einen Paukenschlag im Konzert der einschlägigen Veröffentlichungen stellte die Drucklegung des am 24. 3. 1886 im Münchener Ärztlichen Verein gehaltenen Vortrages über **„Kindermilch und Säuglingsernährung"** von *Franz Soxhlet,* Professor der Tierphysiologie und der Milchwirtschaft an der Technischen Hochschule in München dar. Er ging von den Untersuchungen *Listers* aus, nach denen sich die Milch im Euter der Kuh noch frei von jenen Organismen befindet, welche die leichte Zersetzbarkeit der ermolkenen Milch bedingen. Diese kämen erst bei der Gewinnung der Milch im Stall in dieselbe. Ein Ähnlichkeitsschluß auf die menschlichen Verhältnisse sei erlaubt, ja durch die Untersuchungen *Escherichs* erwiesen. *Soxhlet* erkennt die eminente Bedeutung der Hygiene bei der Milchgewinnung und bringt die Zersetzungsgeschwindigkeit der Milch mit dem Grad ihrer Verunreinigung im Stall zusammen. Als weiteren verderbnisfördernden Faktor stellt er die mangelhafte Kühlhaltung im Haushalt heraus. Die von ihm auf Grund dieser Überlegungen gegebene Empfehlung, die Milchnahrung durch Kochen in verschlossenen Flaschen für 35—40 Minuten in einer von ihm angegebenen sinnreichen Apparatur praktisch zu sterilisieren, hat weltweite Verbreitung gefunden. Es ist nicht wesentlich, ob dieses Verfahren noch heute eine praktische Bedeutung besitzt, es steht jedoch fest, daß die *Soxhlet*-Methode zum besten Propagandisten für eine sorgfältige Milchbehandlung im Haushalt wurde. Wenn *Soxhlet* auch nicht als erster auf die Bedeutung der bakteriellen Verunreinigung der Milch hinwies, so war er jedenfalls doch der erste, der praktische Wege zur Abstellung zeigte. Sein Verfahren war relativ kompliziert und kostspielig und aus beiden Gründen für die Masse nicht geeignet, führte aber dazu, daß von namhaften Pädiatern jener Zeit *(O. Heubner, Th. Escherich, C. Hochsinger)* die zentrale Herstellung und Abgabe präparierter, sterilisierter Milch propagiert wurde.

Die der damaligen Pädiatrie einseitig erscheinende Betonung der bakteriellen Noxe (*A. Schloßmann* sprach später von einer „pädiatrisierten Bakteriologie" und von *Soxhlet* als dem „Allheiler") mußte zu einer Gegenreaktion führen, zumal sich aus der Kombination der sterilisierten Milch mit einer erst spät (6. Lebensmonat) angesetzten Beinahrung notwendig Mangelzustände ergaben. Man beobachtete in manchen Fällen das Auftreten einer *Moeller-Barlow*schen Erkrankung, die nach Entdeckung der akzessorischen Nährstoffe als C-Mangelzustand identifiziert wurde. Die weitere Erkenntnis, daß mit dieser so hoffnungsvoll aussehenden Konzeption eine fühlbare Senkung der Säuglingssterblichkeit im großen nicht erreicht wurde, veranlaßte eine Milderung der *Soxhlet*schen Vorschrift bezüglich der Kochdauer und begünstigte die Einführung des Verfahrens der Niedrigerhitzung nach *Pasteur*. Ja, es kam sogar zur extremen Gegenreaktion der Empfehlung roher Milch.

Wir haben mit der *Soxhlet*-Ära eine besonders markannte Erscheinung unter den Bemühungen, die sich um die Lösung des Rätsels der schlechteren Kuhmilcherfolge drehte, vorweggenommen. Zeitlich früher hatte die chemisch-physiologische Richtung mit der Arbeit begonnen. Die einfache chemische Analyse deckte zunächst die quantitativen Unterschiede beider Milchen auf, den hohen Eiweiß- und Salzgehalt der Kuhmilch, den relativ höheren Fett- und Milchzuckergehalt der Frauenmilch. *Ph. Biedert* stellte dann die von ihm gefundenen qualitativen Besonderheiten des **Kuhmilcheiweißes** und das korrelative Eiweiß-Fettverhältnis als wesentlich in den Vordergrund. Seine Lehre von der Schwerverdaulichkeit des Kuhmilcheiweißes und der Schaffung günstigerer Verhältnisse durch Minderung des Kaseingehaltes bei entsprechenden Zusätzen beherrschte die Pädiatrie der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts. Sie war der Inaugurator der Milchpräparationen vom Typus der Fettmilchen (*Biederts* Rahmgemenge, *Gärtner*sche Fettmilch), der vorverdauten Milchen (*Backhaus*-Milch, *von Dungern*) und nicht zuletzt die wissenschaftliche Begründung für das schon immer üblich gewesene Vorgehen, verdünnte Milch mit Zusätzen zu verabreichen. Obwohl in ihrer Grundfeststellung, der Schwerverdaulichkeit des Kuhmilchkaseins mit schädlichem Rest, als nicht richtig erkannt, hat sie den Argwohn der Pädiater gegenüber dem Kasein erweckt und wirkte sich, wenn auch in anderem Gewande, in vielen Forschungsrichtungen bis in die neueste Zeit aus. In negativer Hinsicht hat *Biederts* Lehre die Konstruktion von Dünnmilchen mit zu niedrigem Eiweißgehalt zur Folge gehabt. So konnte es nicht ausbleiben, daß das Pendel in anderer Richtung ausschlug, nämlich zur Empfehlung von Vollmilchen (*Budin, K. Oppenheimer*) ohne Zusatz, die sich aber nicht bewährten.

An dieser Stelle greift auch *Theodor Escherich*, zu jener Zeit erster Assistent und Privatdozent im Dr.-v.-*Hauner*schen-Kinderspital in München, mit einer grundsätzlichen Erörterung in der Münchener Medizinischen Wochenschrift in die Diskussion ein, indem er nämlich die bis dahin vernachlässigte Frage der richtigen Mengenbemessung einer künstlichen Säuglingsnahrung anschneidet und Vorschläge zu ihrer Lösung unterbreitet. *Biedert* selbst hatte schon auf die Polyphagie des künstlich genährten Säuglings und die Notwendigkeit ihrer Bremsung durch ein bemessenes Nahrungsangebot hingewiesen, auf der anderen Seite aber durch die starke Verdünnung, die er im Hinblick auf den Kaseinschaden vornahm, sie eher gefördert. *Escherich* empfahl, fußend auf den von *W. Cammerer sen.* und *E. Pfeiffer* angegebenen Werten über die von normalen Brustkindern konsumierten Nährstoffmengen unter Umrechnung der Nährwerte der Kuhmilch ein System, das er in Abweichung von dem nach *Biedert* üblichen prozentigen als volumetrisches bezeichnet. Er verwendet dabei Zucker- und Fettzusätze, um die sich aus der Verdünnung ergebenden Defizite an diesen Nahrungsstoffen auszugleichen. Praktisch resultiert aus seinen Vorschriften, abgesehen von den ersten Tagen, eine Halbmilch, dann allmählich eine Zweidrittelmilch, ab 8. Monat Vollmilch. Bemerkenswert sind die ab 7. Lebensmonat verabreichten hohen Milchmengen (bis zu 1200 g). Auch gibt er eine recht hohe Zahl der einzelnen Mahlzeiten an, die mit 8 beginnend, noch jenseits des ersten Lebenshalbjahres 6 betrug. Wie sehr sich übrigens die Geister an solchen Fragen damals erhitzten, geht aus den in der Münchener Medizinischen Wochenschrift geführten Streitgesprächen zwischen *Biedert, Escherich* und *Soxhlet* hervor.

Späterhin ist durch exakte Stoffwechseluntersuchungen *O. Heubners* und *M. Rubners* der Energiequotient des Säuglings bei natürlicher Ernährung mit 100 Kalorien bestimmt worden, während der Energiequotient des künstlich genährten Kindes etwas höher zu liegen schien. (Mehrarbeit für die im allgemeinen verabreichte höhere Eiweißmenge.) Hieraus und aus der klassischen Angabe *P. Budins* über den Kuhmilchbedarf des Säuglings resultiert eine Kombination aus energetischer und volumetrischer Betrachtung, die Pfaundlersche Regel, die noch heute für die Herstellung von Nahrung aus verdünnter Kuhmilch Gültigkeit hat:

$$\frac{P^{*)}}{10}\text{ Milch} + \frac{P}{100}\text{ Kohlehydrate} + \text{Verdünnungsflüssigkeit}$$

ad $^3/_4$ Liter.

Bemerkenswerterweise tritt nach Widerlegung der *Biedert*schen Lehre von der Schwerverdaulichkeit des Eiweißes nunmehr Eiweiß als causa peccans in anderer Gestalt in der Diskussion auf. Beeinflußt von den Ideen der Immunitätslehre und Serologie, stellte *Fr. Hamburger* die Bedeutung der Arteigenheit des Eiweißes im Falle der Frauenmilchernährung der Artfremdheit der Kuhmilch gegenüber und schloß auf eine Reizung der Epithelzellen des Darmes durch letztere, die eine vermehrte Bildung von Verdauungssäften zur Folge habe. Die nach *Heubner* allein durch das größere Eiweißangebot in der Kuhmilch vom Säugling verlangte energetische Mehrleistung gewinnt in den Vorstellungen *Hamburgers* in dem höheren Aufwand der Zelle für die Einartung des Kuhmilcheiweißes als biologische Mehrleistung neue Gestalt. *Schloßmann und Moro* nahmen an, daß das artfremde Eiweiß sogar den Darm des jungen Säuglings passieren, in das Blut gelangen und einen inneren Giftschaden stiften könne.

Auch von der Lehre *Hamburgers*, die seinerzeit eine scharfe Diskussion im pädiatrischen Lager entfachte, ist etwas Positives haftengeblieben, nämlich die Verstärkung des Nimbus der Frauenmilch. Hochinteressant sind auch die ebenfalls von der Immunitätslage beeinflußten Versuche *Pfaundlers und Moros*, die Assimilationsvorgänge bei der Verdauung in Analogie an die Ehrlichsche Seitenkettentheorie zu deuten und ein positives Moment in der arteigenen Nahrung zu finden, das die „tropholytischen" Vorgänge fördere.

Da man mit der Eiweißschadensfrage allein also nicht zu befriedigenden Ergebnissen kam, nahm sich die pädiatrische Forschung mit gleicher Intensität auch der übrigen Nährstoffe der Milch an. Bei der Verwendung der Fettmilchen aus der *Biedert*schen Periode hatte sich gelegentlich eine Intoleranz des Säuglings gegenüber dem Kuhmilchfett gezeigt (*Czerny-Keller*). Es würde den Rahmen unserer Betrachtungen überschreiten, wenn wir hier Einzelheiten anführen wollten. Jedenfalls hat die Beschäftigung mit dem **Fett** zur Konstruktion der noch heute als ausgezeichnete Dauernahrung für Säuglinge anzusehenden Czerny-Kleinschmidtschen Buttermehlnahrung geführt. Die Konzeption ihrer Schöpfer, daß die Wirkung u. a. auch die Folge der Entfernung der niederen Fettsäuren durch den Einbrennprozeß sei, hat sich später als nicht wesentlich erwiesen.

Auch die Prüfung der **Molke**, des „Milchserums" mit seinen besonderen Eiweißen und Salzen, deckte Unterschiede der Wertigkeit zwischen Frauenmilch und Kuhmilch auf. Arbeits-

*) P = jeweiliges Körpergewicht in Grammen.

reihen von *Moro und Mitarbeitern* über den Einfluß der Molke auf das Darmepithel und die Molken-Austauschversuche *L. F. Meyers* sind hier besonders zu nennen. Fett- und Molkenforschung haben wohl als wesentlichstes Ergebnis die Erkenntnis gebracht, daß ein einzelner Nährstoff auf seine Wertigkeit nicht untersucht werden darf, sondern daß es vielmehr auf die Gesamtheit derselben in ihrem gegenseitigen Verhältnis im Nährstoffverband, auf die Korrelationen ankommt, ein Gedanke, der früher bereits bei *Liebig* und *Biedert* angeklungen ist. In dieser Erkenntnis enden die vielfachen Bestrebungen, in einem einzelnen Faktor der Kuhmilch das essentiell Schädliche zu suchen.

Wir haben eine geschlossene Betrachtung der verschlungenen Wege, welche die Pädiatrie in der **Kohlenhydratfrage** beschritt, zurückgestellt, weil dieses Gebiet auch heute noch als aktuell bezeichnet werden kann, und zwar unter Gesichtspunkten, die eine neue Linie der Forschung andeuten. Die Benutzung der Zucker und Mehle zum Ausgleich eines Energiedefizits bei Anwendung von Milchverdünnungen als Grundnahrung, war im Volke schon immer beliebt, und erregte durch die als „Mehlpäppelei" gekennzeichnete Übertreibung den Widerspruch der Ärzte, zumal die ersten Fermentprüfungen am Säugling ein Fehlen von Diastase im Speichel und im Pankreasauszug des jungen Säuglings zu zeigen schienen. Das hat sich zwar bald als Irrtum herausgestellt, immerhin lehnte kein geringerer als *Schloßmann* noch 1898 die Verwendung stärkehaltiger Kohlenhydrate für die Kinder der ersten Lebensmonate kategorisch ab. In dieser Äußerung dürfte seine auch von den anderen Pädiatern geteilte Abneigung gegenüber der aufblühenden Nährmittelindustrie mitschwingen, deren Propaganda damals nicht nur zu manchem Mißbrauch, vor allem aber zu einer weiteren Minderung des Stillwillens beitrug. *Justus v. Liebig,* dessen universaler Geist sich also auch mit dem Ernährungsproblem des Säuglings befaßt hat, gab 1865 seine berühmte **Malzsuppe** an, die er mit der Notwendigkeit begründete, daß eine vollwertige Nahrung für den Säugling einmal Eiweiß zur Blut- und Fleischerzeugung, dann aber auch Betriebsstoffe, die sog. wärmeerzeugenden Bestandteile enthalten müsse. Für die Herstellung seiner Malzsuppe, deren Kohlenhydrate eben die des Malzmehls waren, legte er das Eiweiß-Kohlenhydrat-Verhältnis der Frauenmilch zugrunde. Diese Nahrung wurde der Vorläufer der durch den Röstprozeß dextrinisierten **Kindermehle** *(Nestle, Kufeke u. a.),* die sich bald größerer Beliebtheit erfreuten als die *Liebig*sche Malzsuppe selbst. Es bedurfte jedoch erst der Autorität *Heubners,* der klinischen Durchprüfungen durch *A. Keller, K. Gregor* im *Czerny*schen Arbeitskreis, der experimentellen Untersuchungen *Helbigs* bei *Erich Müller* und letztlich der anerkannt guten Erfahrungen mit der Buttermehlnahrung nach *Czerny-Kleinschmidt,* um das Mehl als zweites Kohlenhydrat im Kreise der wissenschaftlichen Pädiatrie hoffähig zu machen. In Weiterentwicklung von *Liebigs* Gedankengängen brachte *Soxhlet* 1901 seinen bekannten Nährzucker in den Handel, der durch ein gesteuertes Vermälzungsverfahren eine Vermischung von Dextrin und Maltose zu gleichen Teilen darstellte (vgl. *Frucht* sowie *Rommel).*

Das Zucker- und Mehlproblem hat nun von zwei Gesichtspunkten aus eine neue Note bekommen. *Kleinschmidt* sowohl wie *Bessau* beobachteten nämlich bei der Verwendung gerösteter Mehle die Entwicklung einer Säureflora im Dickdarm, wie sie ähnlich dem Brustkinde eigen ist. Man erinnere sich hier an die Studien *Escherichs* und *Moros,* welche einerseits zur Beschreibung einer normalen Darmflora des frauenmilchgenährten Säuglings, die als Bacterium bifidum von *A. Tissier* später identifiziert wurde, andererseits zu der Entdeckung des Bacterium coli und des Bacterium lactis aerogenes durch *Escherich* führten. Das in der Natur singuläre Phänomen *(Bessau),* d. h. also die **Bifidumflora des Brustkindes,** hat in den letzten Jahrzehnten die wissenschaftliche Forschung gefangengenommen. Sah man einmal in ihr einen Test für eine der Frauenmilch physiologisch nahekommende Ernährungsform, so suchte man auf der anderen Seite nach der Substanz in der Frauenmilch, die das Wachstum dieser Flora begünstige, dem sog. Bifidumfaktor. Sollte es sich hier um den von *Pfaundler,* allerdings in anderer Richtung vermuteten positiven Nutzstoff der Frauenmilch handeln? *P. György* gelang es, eine Mutante des B. bifidum zu züchten, die Variatio pennsylvaniae, die nur wuchs, wenn man dem Nährboden Frauenmilch zusetzte. Dieser Entdeckung folgten gemeinsam von *György* und *Richard Kuhn* sowie ihren *Mitarbeiterstäben* durchgeführte, in ihren Teilergebnissen hochinteressante Forschungen, die auf eine chemische Identifizierung des Wuchsstoffes (N-haltige Saccharide) abzielten; es würde zu weit führen, das im einzelnen zu erörtern. Es sei erwähnt, daß auch *Petuely* sowie *Malyoth* an der Identifizierung des Bifidumwuchsstoffes arbeiteten.

Nun zum anderen Gesichtspunkt, nämlich zur Konstruktion künstlicher Nahrungsgemische, die als bifidumfördernd angesehen werden könnten. Hier lieferte die neuere Kohlenhydratforschung wichtige Beiträge. *Bleyer,* der seinerzeit auf Anregung *Stoeltzners* den *Töpfer*schen Kinderzucker, der neben Maltose und wenig Dextrin vorwiegend aus Glukose besteht, schuf, sah die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen über den Strukturaufbau der einzelnen Kohlenhydrate bereits voraus. Wenige Jahre später beschritt *G. Malyoth* solche Wege. Er prägte den Begriff der körpernahen Zucker und betrachtete als solche Zucker besonderer stereochemischer Konstitution, die sich im Ernährungsversuch als von guter Wertigkeit erwiesen (z. B. den α-Nährzucker). Auch der Milchzucker, dessen bifidumfördernde Eigenschaft schon von *Sittler* erkannt wurde, gewann in diesem Rahmen neue Beachtung, nachdem er sonst bei den klassischen Nährgemischen merkwürdig schlecht weggekommen war. Ob freilich hier der β-Form der Laktose der Ausschlag zukommt, wie *Malyoth* vermutet, bedarf noch weiterer Untersuchungen. *Bessau* sowohl als auch *Kleinschmidt* legen hierauf in ihren auf das Bifidum abgestellten Nahrungen keinen Wert. Im übrigen haben die Anwendungen neuester Erkenntnisse der Vitaminforschung und der Kolloidchemie durch *Walter Keller* und *Ernst Müller* den Praktikern rechtgegeben, die unbeirrt von aller Theorie an dem Gebrauch schwer vergärbarer Kohlenhydrate (Typ des Vollkornmehls) in der Säuglingsernährung festhielten.

Ein geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der künstlichen Ernährung wäre unvollständig, wenn man nicht auch die **Sauermilchen** erwähnen wollte. Seit der Mitteilung des Rotterdamer Kinderarztes *Teixera de Mattos* (1900), daß er mit der holländischen Buttermilch gute Erfolge in der Behandlung dyspeptischer Dystrophiker erzielt habe, hat dieses Verfahren einen wichtigen Platz in der Therapie erobert. Daß man Buttermilch aber auch zu einer guten belastungsfähigen Dauernahrung machen kann, indem man ihr eine Einbrenne zusetzt, zeigen die Erfahrungen *Kleinschmidts u. a.* Breite Anwendung hat die Verwendung natürlich gesäuerter Milchen zur Dauerernährung jedoch nicht finden können, weil ein einwandfreies Grundprodukt praktisch nur als teure Konserve zur Verfügung steht. Eine Weiterentwicklung des Säuerungsprinzips stellt der Vorschlag *Marriotts* dar, die Säuerung durch Zusatz von Milchsäure vorzunehmen. Er verwandte seine Milchsäuremilch, der er reichlich Kohlenhydrate in Gestalt des Maissirups (Dextrin-Maltose-Glukose-Gemisch) zusetzte, als Vollmilch. Nach diesem Vorbild entstanden teils mit Milchsäure, teils mit Zitronensäure *(Weißenberg),* teils mit Zitronensaft *(A. Hess, Erich Müller)* behandelte Vollmilchen, denen im allgemeinen 7% Kohlenhydrate, in Mehl- und Zuckerform zugesetzt wurde. Den zum Teil nur theoretisch begründeten Effekt erblickte man in der feinen Kaseingerinnung, einer verminderten Pufferung im Magen und einer Behinderung des Wachstums schädlicher Keime in der fertigen Nahrung. Die Säurevollmilchen fanden begeisterte Anhänger *(Beumer, Bischoff, E. Lydtin).* Andere Pädiater nahmen eine reservierte Stellung gegenüber ihrer generellen Empfehlung als Dauernahrung

eines gesunden Säuglings ein *(Kleinschmidt)*. Es machte sich in der Folge die Tendenz bemerkbar, zumindest für den jungen Säugling eine Herabsetzung der Konzentration auf eine Zweidrittelmilch vorzunehmen.

Verschlungen und mühsam waren die Wege der wissenschaftlichen Pädiatrie der vergangenen hundert Jahre. Die physiologische Chemie, das Stoffwechsellaboratorium, der Tierversuch und bakteriologische Studien haben letzten Endes immer wieder gezeigt, daß über die Richtigkeit des Gefundenen allein das klinische Experiment, nämlich der Säugling selbst entscheidet. Hierbei hat sich ergeben, daß die Toleranzbreite des gesunden Säuglings, sofern man sich an gewisse Grundbedingungen hält, eine verhältnismäßig große ist. So ist er in der Lage mit unnatürlichen Ernährungen zu gedeihen, die in ihrer Zusammensetzung dem Vorbild der Frauenmilch nur sehr entfernt ähnlich sind. Die Grundbedingungen für eine zweckmäßige künstliche Ernährung hat die Pädiatrie erarbeitet. Sie bestehen in einer einwandfreien Kuhmilch als Ausgangspunkt, einer richtigen Korrelation der Nährstoffe im Nahrungsgemisch und schließlich in der richtigen Mengenbemessung in volumetrischer und energetischer Hinsicht. Ein für die breite Masse zu empfehlendes System muß preiswert sein. Es muß also von einer guten und zugleich billigen Grundlage ausgehen. Das Nahrungsgemisch muß auch einfach herzustellen sein. Diesen Anforderungen entspräche ein Ernährungssystem, wie es die klassische Pädiatrie seit Jahrzehnten empfiehlt, nämlich die Verwendung der frischen (gekochten) Kuhmilch in einer etwa der Pfaundlerschen Regel entsprechenden Verdünnung und Ergänzung durch Kohlenhydratzusätze in Form von Zucker und Mehlen, nicht zu vergessen die rechtzeitige Beigabe von Vitaminspendern, Salzen und Faserstoffen in Gestalt von Frucht- und Gemüsesäften und schließlich von Gemüsebreien.

Man wird nun mit Recht fragen, warum bei dieser Erkenntnis immer noch soviel verschiedene Nahrungsvorschläge existieren und mit mehr oder weniger heftiger Leidenschaftlichkeit von ihren kinderärztlichen Anhängern in den Vordergrund gestellt werden. Man hält der deutschen Kinderheilkunde vor, daß mit der in den USA gebräuchlichen standardisierten künstlichen Ernährung nicht nur ein weitgehendes Verschwinden der Ernährungsstörungen, sondern auch eine über das bei uns Erreichte hinausgehende Senkung der Säuglingssterblichkeit erzielt sei. Was hat es mit dieser Standardnahrung auf sich? Man verwendet als Milchgrundlage die evaporierte Milch, eine Sterilkonserve, in einer etwas anders gehandhabten Verdünnungsform (mit Wasser) unter ebenfalls ziemlich vereinheitlichtem Zuckerzusatz (Kornsirup = Maissirup); dazu laufend Multivitamine, frühzeitige Beigabe von Säften und konservierten Vegetabilien.

Warum tun wir das nicht auch? Nun deshalb, weil sich in vielerlei Hinsicht die amerikanischen Verhältnisse nicht ohne weiteres auf die deutschen übertragen lassen. In USA ist auch die Milchproduktion und -verarbeitung auf einer für uns unvorstellbaren Höhe „standardisiert". Die evaporierte Milch ist billiger als die ausgezeichnete Frischmilch; die erstere Form läßt sich bei den größeren Entfernungen leichter transportieren, stapeln und verteilen, sie dient somit auch dem Ausgleich der jahreszeitlichen Produktionsschwankungen. Wir sind noch weit davon entfernt, ähnlich günstige Verhältnisse hinsichtlich der Produktion und Verteilung der Kuhmilch aufweisen zu können. Von der Preiswürdigkeit ausgehend, müßte bei uns in Anbetracht der viel engeren räumlichen Beziehungen der Produktionsgebiete zu den Konsumenten eine Frischmilch im Vordergrund stehen. Deren Qualität ist aber trotz sehr begrüßenswerter Bemühungen der Milchwirtschaft in jüngster Zeit noch keineswegs gleichmäßig gut und den Anforderungen des Kinderarztes entsprechend. Es dürfte z. B. keine offen verkaufte Milch für die Säuglingsernährung verwandt werden. Für die Milch im Haushalt fehlt nicht der *Soxhlet*-Apparat, sondern der Kühlschrank, der in Amerika zur wichtigsten Grundeinrichtung des Haushaltes gehört. Das Fehlen des Kühlschrankes ist übrigens auch einer der Gründe, die uns veranlassen, die Pulverform der Milchkonserven einer Flüssigform vorzuziehen.

Wer kann es da unseren Pädiatern verargen, wenn sie belastungsfähigere Nahrungsformen suchen und benutzen, wenn sie sich vor allem auch der sicheren Angebote der Kindernahrungen herstellenden Industrie von Fall zu Fall bedienen. Deren Vielfältigkeit läßt allerdings der Individualität des verordnenden Arztes einen breiten Spielraum. Das Vorhandensein industriell hergestellter Säuglingsnahrungen hat sicher dazu beigetragen, manchen Mangel unserer Frischmilchwirtschaft zu kompensieren, vor allem in der Zeit nach beiden Kriegen, in denen diese unter den erschwerenden Verhältnissen in hygienischer Hinsicht besonders empfindlich reagierte. Die generelle Empfehlung verbietet sich aber wegen des vorangestellten Grundsatzes, daß eine Säuglingsernährung von allgemeiner Gültigkeit so billig sein muß, daß das breite Volk die Aufzucht des Säuglings nicht als Belastung empfindet.

Nicht an der Pädiatrie liegt es also, wenn das Letzte noch nicht erreicht wurde. Sehr wohl wird sie sich aber gerade bei unseren Verhältnissen bewußt bleiben müssen, daß wir noch weit davon entfernt sind, die Superiorität der natürlichen Ernährung als nur theoretisch bestehend betrachten zu dürfen. Das sei gesagt im Hinblick auf die betrübliche Feststellung, daß die Stillfrequenz neuerlich rückläufig ist.

Schrifttum: Backhaus: Die Herstellung von Kindermilch, Timpe, Magdeburg (1895); Münch. med. Wschr. (1905), S. 1883. — Bessau, G.: Jb. Kinderheilk., 92 (1920), S. 14. — Beumer, H.: Dtsch. med. Wschr. (1930), S. 44. — Biedert, Ph.: Die Kinderernährung im Säuglingsalter, 3. Aufl., Verlag F. Enke, Stuttgart (1897); Virchow's Arch. path. Anat., 60 (1874), S. 352; Dtsch. med. Wschr. (1896), S. 293. — Bischoff, G.: Mschr. Kinderheilk., 51 (1932), S. 174. — Bleyer, B.: Münch. med. Wschr. (1927), S. 765. — Brüning, H.: Münch. med. Wschr., (1905), S. 349. — Budin, P.: Le Nourrisson. Paris (1900), Verlag Oetave Doin; Manuel Pratique d'Allaitment-Hygiene du Nourrisson, Paris (1905), Verlag Oetave, Doin. — v. Dungern: Münch. med. Wschr. (1900), S. 1661. — Czerny, A.: Jb. Kinderheilk., 44 (1897), S. 15; 45 (1897), S. 274. — Czerny, A. u. Kleinschmidt, H.: Jb. Kinderheilk., 87 (1918), S. 1. — Escherich, Th.: Münch. med. Wschr. (1889), S. 210, 362, 760; Münch. med. Wschr. (1891), S. 521; Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung (1886). Druck: Gebrüder Kröner. — Flügge: Z. Hyg., 17 (1894), S. 328. — Frucht: Münch. med. Wschr. (1902), S. 57. — Gärtner, G.: 66. Vers. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte in Wien. Wien. med. Wschr. (1894). — Greger, K.: Arch. Kinderheilk., 29 (1950), S. 95. — György, P.: Moderne Probleme der Pädiatrie II. (1957). Verlag S. Karger, Basel-New York. — Hamburger, F.: Arteigenheit und Assimilation (1903). Verlag F. Deuticke. — Helbig, M.: Mschr. Kinderheilk., 9 (1911), S. 351. — Heubner, O.: Vortrag über den Wert der sterilisierten Milch u. deren Verbreitung unter der Bevölkerung, Vers. sächs. Gemeindetag. Juni (1890). — Heubner, W. u. Heubner, O.: Jb. Kinderheilk., 72 (1910), S. 121. — Heubner, O. u. Rubner, M.: Z. Biol., 36 (1898). — Hochsinger, C.: Praktische Winke und Neuerungen zum Soxhletschen Milchkochverfahren (1896), Verlag Urban & Schwarzenberg Wien-Leipzig. — Keller, A.: Jb. Kinderheilk., (1898), S. 176 u. 187; 48 (1898), S. 393 u. 397; Münch. med. Wschr. (1898), S. 1297. — Keller, W.: Z. Kinderheilk., 64 (1944), S. 339. — Kleinschmidt, H.: Mschr. Kinderheilk., 19 (1921), S. 369; Österreich. Z. Kinderhk., 3 (1949), S. 55. — Klotz, M.: Ergeb. inn. Med., 8 (1912), S. 513. — Kuhn, R.: Angewandte Chemie (1952), S. 493. — Liebig, J. v.: Suppe für Säuglinge. Verlag F. Vieweg und Sohn, Braunschweig (1866); Münch. med. Wschr. (1889), S. 880. — Lydtin, E.: Münch. med. Wschr. (1933), S. 1321. — Malyoth, G.: •Klin. Wschr. (1933), (1930), (1939), S. 1240 u. 1270. — Malyoth, G. u. Spanier, J.: Münch. med. Wschr. (1950), S. 607. — Malyoth, G., Bauer, A. u. Serik, E.: Z. Kinderheilk., 73 (1953), S. 93. — Marriott, Siekim, L.: Infant Nutrition Verlag Re. C. V. Mosby Company, St. Louis (1930). — Terxeira de Mattos: Jb. Kinderheilk., 5 (1902), S. 1. — Meyer, L. F.: Münch. med. Wschr. (1906), S. 1982. — Moro, E.: Jb. Kinderheilk., 52 (1900), S. 38 u. 79 (1914), S. 645; Verhandl. 22. Vers. Ges. f. Kinderheilk., Meran (1905); Münch. med. Wschr. (1906), II, S. 2383 u. (1907), S. 2223; Sitz.-Ber. d. Heidelberger Akademie d. Wissenschaft Mathem.-naturw. Klasse (1914). — Müller, Erich: Ernährung und Behandlung des Kindes, 2. Aufl. (1946), Verlag F. Enke, Stuttgart. — Müller, Ernst: Münch. med. Wschr. (1950), S. 298. — Oppenheimer, K.: Münch. med. Wschr. (1909), S. 480. — Peiper, A.: Chronik der Kinderheilk., Verlag G. Reine, Leipzig (1951). — Petuely, F.: Biochemische Untersuchungen zur Regulation der Dickdarmflora des Säuglings. — Pfaundler, M. v.: Münch. med. Wschr. (1907), S. 1. — Pfaundler, M. v. u. Moro, E.: Münch. med. Wschr. (1907), S. 2169. — Rommel, O.: Münch. med. Wschr. (1903), S. 240. — Schloßmann, A. u. Moro, E.: Münch. med. Wschr. (1903), S. 597. — Schloßmann, A.: Jb. Kinderheilk., 47 (1898), S. 116 u. 480; Verhandl. 25. Vers. Gesellsch. Kinderheilk., Köln (1908), S. 200. — Sittler, P.: Zbl. Bakt. I. Orig., 47 (1908), S. 14 u. 145; Mschr. Kinderheilk., 7 (1908), S. 763. — Soxhlet, F.: Münch. med. Wschr. (1886), S. 253 u. 276; Münch. med. Wschr. (1890), S. 337; Münch. med. Wschr. (1891), S. 335, 431 u. 537; Münch. med. Wschr. (1893), S. 61; Münch. med. Wschr. (1900), S. 1658 u. 1699. — Streltzner, W.: Münch. med. Wschr. (1927), S. 767. — Weissenberg, H.: Arch. Kinderheilk., 78 (1926), S. 276; 84 (1928), S. 200; 90 (1930), S. 288.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. Wiskott und Dr. med. W. Droese, München, Univ.-Kinderklinik, Lindwurmstraße 4.

DK 613.221 (091)

100 Jahre Medizinische Psychologie

von J. H. SCHULTZ

Zusammenfassung: Von den spekulativen Träumereien der Romantik aus ist die Entwicklung einer eigentlichen medizinischen Psychologie seit 1857 in der kritischen Läuterung der Wissenschaft vom „Thierischen Magnetismus" *Mesmers* über den wissenschaftlichen Hypnotismus bis zur Psychagogik der heute sehr zu Unrecht vergessenen *Ottomar Rosenbach, Paul Dubois u. a.* zu verfolgen, und hier setzt durch die Psychoanalyse von *Sigmund Freud* eine Sonderarbeit in Theorie und praktischer Technik ein, die, für Verständnis und etwa Behandlung schwerer Neurosen völlig unentbehrlich, die Methoden der Fremd- und Selbsthypnose (autogenes Training) und der schlichten common-sense-Psychagogik vielfach übermäßig in den Hintergrund drängte; gerade diese „aktiv-klinischen" Methoden aber sind für den Praktiker und den Facharzt anderer Gebiete weit wichtiger.

Summary: The development of an intrinsic medical psychology originates from the speculative dreams of romanticism. Since 1857, starting with *Mesmer's* "animal magnetism", onwards to scientific hypnotism until the psychagogics of *Ottomar Rosenbach, Paul Dubois,* and many others whose names are now wrongfully forgotten. Hypnosis and auto-hypnosis (autogenous training) and the common-sense psychogogics were often unduly pushed into the background by *Sigmund Freud's* psychoanalysis, which started a special trend towards theory and practical technique and which was indispensable in the comprehension and therapy of severe neuroses. However, especially the former active clinical methods are the most important for the general practitioner and the specialist in other fields.

Es ist außerordentlich dankenswert, daß die Schriftleitung im Rahmen dieser Gedenknummer auch der medizinischen Psychologie Raum gegönnt hat, und ich folge mit besonderer Freude ihrer Aufforderung, ein paar kurze Bemerkungen über die letzten hundert Jahre zu versuchen.

Unter medizinischer Psychologie verstehen wir mit *David Katz* und anderen nicht lediglich das Gebiet der Neurosenlehre und der Psychotherapie, sondern jede Anwendung wissenschaftlicher Psychologie auf das Gesamtbereich der Medizin. Nur in diesem Rahmen ist eine kritisch sachliche Einordnung von **Neurosenlehre und Psychotherapie** möglich, denen im folgenden die Darstellung dienen soll.

1857 veröffentlichte der vielseitig produktive Künstlerarzt *Carl Gustav Carus* seine bekannte Studie „Über Lebensmagnetismus und über die magischen Wirkungen überhaupt", ein geistvolles, von romantischen Spekulationen nicht freies Büchlein, das unmittelbar in die damalige Problematik unseres Faches führt. Noch bestanden Auseinandersetzungen über das eigentliche Wesen der hypnotischen Erscheinungen, die, dem „thierischen Magnetismus" *Franz Anton Mesmer's* entsprossen, wohl tatsachenmäßig allgemein anerkannt, in der Ausdeutung aber völlig gegensätzlich behandelt wurden. War es doch nicht lange her, daß *John Elliotson* (1843) und sein Mitarbeiter *James Esdaile* (1846) über zahlreiche zum Teil sehr große Operationen in reiner Hypnose berichtet hatten, und der englische Chirurg *James Braid* in seinem grundlegenden Werke „Neurypnologie, or the Rationale of Nervous Sleep, considered in Relation with Animal Magnetism" (1843) den Terminus „Hypnose" in die medizinische Psychologie einführte. Fast zur gleichen Zeit veröffentlichte der damals in Göttingen wirkende Philosoph und Arzt *Hermann Lotze* die erste monographische Darstellung unseres Faches, die 1852 unter dem Titel „Medizinische Psychologie" erschien und vor allen Dingen auch den philosophisch-metaphysischen Grenzgebieten eingehende Beachtung zuwandte.

So stand vor hundert Jahren außerhalb der nicht eigentlich wissenschaftlichen, mehr allgemein menschlichen Beziehungen zwischen dem leidenden Kranken und dem helfenden Arzte die durch den Magnetismus ins Leben gerufene hypnotische Heilbehandlung als einzige spezielle psychotherapeutische Anwendung für aufgeschlossene Ärzte zur Verfügung. Gegenüber dieser praktischen Einheitlichkeit aber herrschte in der wissenschaftlichen Auffassung und Auswertung der Methode die denkbar größte Uneinigkeit. Auch in dieser Beziehung erwies sich die Hypnose als ein echtes Kind des Magnetismus von *Franz Anton Mesmer,* dessen Anhänger und Nachfolger fast in jeder Stadt anderen spekulativen Begründungen zuneigten und sich mit entsprechender Erbitterung und Unduldsamkeit bekämpften, ein auch dem heutigen Schrifttum unseres Faches nicht ganz fremdes Bild.

Allerdings waren die theoretischen Deutungen für den wissenschaftlichen Hypnotismus ärztlicher Prägung nicht in so weiten spekulativen Regionen möglich, wie beim alten Magnetismus, der noch seine Abkunft aus der Lehre von einer mystischen „Lebenskraft" deutlich verriet. Trotzdem aber greift hier in dem engeren Bereiche ärztlicher Hypnotherapie eine Hintergrundproblematik ein, die dem Wesen medizinisch-psychologischer Arbeit entsprechend unvermeidlich ist. Der Arzt, der Kranke von der psychischen Seite her behandelt, ist der gleichen Gefahr ausgesetzt wie der an der leiblichen Seite angreifende Kollege: Der erste vergißt nur allzuleicht über „der Seele" an „den Leib" zu denken, dem zweiten geht es umgekehrt, ja, es finden sich sogar heute noch Ärzte, die in diesem zweiten Verhalten die einzig wirklich wissenschaftliche Arbeit sehen. Hier kann nur ein unermüdliches Erinnern, daß bei jedem Herangehen an den lebendigen Menschen immer die völlig einheitliche Totalität des „beseelten Organismus Mensch" antwortet, vor Einseitigkeit und Irrtum schützen.

In der **Geschichte der Hypnose** trat diese Schwierigkeit besonders deutlich an den beiden großen hypnotischen Schulen in Frankreich in Erscheinung. Die von *Ambroise Augustin Liébeault* gegründete „Schule von Nancy" zentrierte die gesamte Problematik der Hypnose um den ebenso verlockenden wie gefährlichen Begriff „Suggestion", wobei besonders der akademische Neurologe *Henry Bernheim* in Wort und Schrift wirksam war, der von dem schlichten Praktiker *Liébeault* zur Hypnose „bekehrt" wurde. Suggestion im Sinne dieser Autoren war ein „rein seelisches Phänomen", und dementsprechend wandte sich *Bernheim* kritisch ablehnend gegen *Braid,* der außer der psychischen Verbindung in der Hypnose auch schlafähnliche „körperliche" Abläufe und Ermüdungsmomente zur Erklärung heranzog. Dabei ist gerade *Braid* der Autor gewesen, der zum ersten Male mit völliger Klarheit nachwies, daß Hypnotisieren heißt, einen Patienten zur Autohypnose zu führen, eine Feststellung, die gewiß nichts mit einer einseitigen Überbetonung physiologischer Abläufe zu schaffen hatte.

Gegenüber den „Psychisten" in Nancy vertrat die Pariser Schule unter *Jean Martin Charcot* eine durchaus „physiologistische" Auffassung und betonte immer wieder, daß die Hypnose nur bei Hysterischen möglich sei, während die

Forscher von Nancy immer wieder die besonders gute Anwendung der Hypnose bei psychisch Normalen feststellen konnten.

Es ist vor allen Dingen den sensationellen Schaustellungen des Laienhypnotiseurs *Hansen* zu danken, daß in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts in allen zivilisierten Ländern eine rege wissenschaftliche Erforschung des Hypnotismus erfolgte, an der eine Fülle von hervorragenden Autoren beteiligt sind. Wir erinnern nur an *Eugen Bleuler, Auguste Forel, Rudolf Haidenheim, Paul Julius Moebius, Wilhelm Wundt* und viele andere in Deutschland. Bis heute blieb uns der Forscher erhalten, der in Deutschland dem Hypnotismus eigentlich wissenschaftliche Formen gab, der seit einem halben Jahrhundert als Hirnforscher weltberühmte *Oskar Vogt*. Er unterhielt 1892—1900 in Berlin ein Privatinstitut für Hypnotherapie, in dem zum ersten Male eingehende Protokolle hypnotischer Verläufe und systematische Studien nach allen denkbaren Richtungen durchgeführt wurden. So konnte *Oskar Vogt* z. B. 1896 (!) in Hypnose „künstliche Neurosen" erzeugen. In einer Teestunde, bei der auch Obst gereicht wurde, hypnotisierte er eine Versuchsperson und ließ sie in Hypnose erleben, sie beiße in eine Frucht und auf eine ekelhafte Made. Amnestisch geweckt, lehnte nun die Versuchsperson alles angebotene Obst ab und begründete dieses Verhalten mit allerlei alltäglichen Motiven, sie „rationalisierte ihr unbewußt gesetztes Fehlverhalten", in heutiger Terminologie ausgedrückt, bis sie, zu erinnerungskontrollierender Selbsthypnose (!) angeleitet, selbst das eigentliche Motiv erkannte und nun „psychokathartisch befreit" wieder am Obstgenuß teilnahm. Sehr mit Recht bezeichnete *Oskar Vogt* die Hypnose als „seelisches Mikroskop".

So konnte Ende des vorigen Jahrhunderts die Hypnose als in ihrem Wesen klare und in ihrer Technik genau ausgearbeitete wissenschaftliche Therapie gelten und besonders vier Aufgaben erfüllen: Ruhigstellung und Erholung in Entspannung, Beeinflußbarkeit von dem bewußten Wollen entzogenen Funktionen und Organsystemen, Steigerung und Herabsetzung psychophysischer Leistungen und erhöhte Empfänglichkeit und Haltfestigkeit für gesetzte Einstellungen. Insbesondere *Oskar Vogt* betonte auch die Bedeutung einer Anleitung oft hypnotisierter Versuchspersonen zur Selbsthypnotisierung im Sinne allgemeiner Ganzumschaltung, wie eben bei der hypnotisch gesetzten Neurose erwähnt.

So klar und kritisch diese Abgrenzungen für besonnene und sachverständige Vertreter waren, so wenig konnte doch verhindert werden, daß unkritische Enthusiasten (nicht nur außerhalb der Ärzteschaft!) aus dem Hypnotismus eine universelle Heilslehre machten und ohne die geringste kritische Kontrolle über ihre Erfolge berichteten. Da zudem der Kreis der Hypnotisten immer relativ klein war, entwickelte sich hier eine Minoritäts-Psychologie mit all ihren Gefahren für Anfällige, wozu eine vielfach völlig jeder Sachkunde bare, feindlich voreingenommene Kritik vieler Ärzte nicht wenig beitrug.

Neben diesen unerfreulichen Zänkereien entwickelte sich vor allem durch zwei Forscher eine produktive kritische Gegenbewegung gegen die Einseitigkeiten und Übertreibungen mancher Hypnotisten. Der Schweizer Nervenarzt *Paul Dubois* und der deutsche Internist *Ottomar Rosenbach* vertraten fast gleichzeitig mit größtem Nachdruck den Standpunkt, daß die angeblich nur hypnotisch zu erreichenden Behandlungserfolge auch auf anderem Wege möglich seien, und zwar dadurch, daß der Arzt sich an Einsicht, Vernunft und Selbstbeherrschung des Kranken wendet. Damit wird der Arzt gewissermaßen zum Erzieher des Kranken, und man kann diese Art psychotherapeutischer Arbeit entweder im gegensätzlichen Anschluß an den wissenschaftlichen Hypnotismus „*antihypnotische rationale Wachpsychotherapie*" oder „*Psychagogik*" nennen. Sowohl die ausgezeichneten Schriften von *Ottomar Rosenbach* wie auch die romanisch eleganten Werke von *Paul Dubois* sind u. E. heute durchaus zu Unrecht einer anscheinend völligen Vergessenheit anheimgefallen, und es ist besonders zu begrüßen, wenn an dieser Stelle einmal für deutsche Kollegen „zur Kritik geblasen" werden darf. Denn darüber besteht gar kein Zweifel: Die grundlegenden **Erkenntnisse über psychisch beeinflußbare organismische Abläufe** verdankt die Wissenschaft lediglich dem Hypnotismus, der vor allen Dingen ein ausgesprochen kritisch experimentelles Arbeiten möglich macht, in dem unter konstanten Umständen vorher exakt gemessene Funktionen umgestellt und unter fortlaufender Messung wieder dem Erstzustand zugeführt werden können. So entsteht die Möglichkeit einer exakten Arbeit, wie sie sonst nur im pharmakologischen oder physiologischen Experiment möglich ist. Wie ausgedehnt die hierhingehenden Forschungen sind, zeigt in der neueren Literatur besonders eindrucksvoll das überaus gründliche Buch unserer nervenärztlichen Kollegin in New York, *Flanders Dunbar*, „Emotions and bodily changes", in dem 1936 lediglich aus den Jahren 1910—1933 2300 hierhergehörige Arbeiten zusammengestellt wurden. Nicht minder hat die kritisch klinische Psychagogik nach *Rosenbach und Dubois* eine Fülle von klinischen und technischen Feststellungen vermittelt, die heute völlig zu Unrecht anderen Entdeckern zugeschoben werden. Man ist versucht, an die Meistersinger zu denken und zu zitieren: „Verachtet mir den Meister nicht!"

Von dem großen Heiler und Grübler *Franz Anton Mesmer* war nicht nur die psychistische und physiologistische Hypnoseforschung angeregt, sondern die beim Magnetisieren sich einstellenden Traum- und Dämmerzustände waren den Romantikern willkommener Anlaß, sich mit allerhand „parapsychologischen" Problemen zu befassen, wie Hellsehen, Fernheilungen usw. Mit *Max Dessoir* („Vom Jenseits der Seele") können wir hieran anschließend von einer „Magie der Seele" sprechen, wobei eine Reihe äußerst gründlicher und ernsthafter Untersuchungen über Persönlichkeitsspaltung und ihre Behandlung in Hypnose *(Morton Prince, Théodore Flournoy)* ausdrücklich auszunehmen sind; von Theo- und Anthroposophie braucht hier gewiß nicht die Rede zu sein, obwohl auch sie, gewissermaßen illegitim, allerlei Beziehungen zum Hypnoseproblem haben.

Aus dem wissenschaftlichen Hypnotismus und der rationalen Psychagogik entwickelten sich dann die **eigentlich psychoanalytischen Forschungs- und Arbeitsrichtungen.** Das prägt sich noch in der Lebensgeschichte von *Sigmund Freud* aus, der bekanntlich zu *Charcot* nach Paris fuhr, um als Neurologe seine Kenntnisse organischer Nervenkrankheiten zu erweitern, und dort mit den Hypnose- und Hysterieforschungen der Salpétrière konfrontiert wurde. Die sozusagen „handliche" Erklärung, die *Charcot* für hysterische Lähmungen gab, es handele sich um den Einfluß „krankhafter Vorstellungen", und die rein praktische Beobachtung hypnotischer Heilerfolge oder mindestens Umstellungsmöglichkeiten genügten dem bohrenden Scharfsinn des Begründers der Psychoanalyse nicht, und es ist oft und vorbildlich dargestellt worden, wie er nun, besonders auch beeinflußt durch Mitteilungen von *Joseph Breuer*, die schweren Störungen entsprechender Art in das seelische Wurzelgebiet der Affektivität verfolgte, besonders wenn diese sich bei Hysterischen „hypnotiform" scheinbar gänzlich außerhalb der Kontrolle der Kranken auswirkten, so daß man sie mit dem gefährlichen Terminus „unbewußt" bezeichnen konnte. Wie das gigantische Lebenswerk von *Freud* sich nun nach allen Richtungen ausbaute, vom seelischen Trauma in der Kinderzeit auf sexuellem Gebiet eigentlichen Sinnes über die Erfassung weit komplizierterer, nicht mit einzelnen Erlebnissen verbundener Trieb- und Persönlichkeitsentwicklungen bis hinauf zu innersten Auseinandersetzungen zwischen Umweltstradition, Triebspannung und Selbständigkeit, wie sich das Problem der Wir-Bildung in seiner neurotischen Entstellung durch „Übertragung" und „Widerstand" komplizierte, wie das Phantasieschaffen in Traum, Kunst und Irrtum die menschliche Persönlichkeit enthüllt — diese und die Fülle anderer grundlegender Anregungen theoretischer und technischer Art

dürften heute jedem Arzte selbstverständlicher Besitz sein. Demgegenüber erstrebt die pädogogischen Bemühungen nahestehende Individualpsychologie von *Alfred Adler* die Beseitigung einfacherer Komplikationen. Seine und besonders seines Anhängers *Fritz Künkel* Schriften sind daher für den Praktiker besonders zur Einführung geeignet. Weit mehr nach geisteswissenschaftlichen Problemen hinüber orientiert ist die kollektive Psychologie von *Carl Gustav Jung,* so wertvoll sie in ihren Beiträgen zur Psychologie phantastischer Produktionen normaler und abnormer Art ist.

Die Bemühungen des Philosophen *Edmund Husserl* um eine letzterkennende Wesensschau entziehen sich ärztlicher Beurteilung, gaben aber Anlaß zu einer vorbildlich feinsinnigen und gründlichen Beobachtung und Erforschung des im Seelischen Erscheinenden, einer **psychologischen Phänomenologie.** Sie ist nicht nur in der Psychiatrie beheimatet, sondern vor allen Dingen durch *Viktor Emil v. Gebsattel* für die allgemeine medizinische Psychologie fruchtbar gemacht worden, wie besonders deutlich die schöne Sammlung seiner ausgezeichneten Studien „Prolegomena einer medizinischen Anthropologie" dartut. Ihm nahe steht die von *Ludwig Binswanger* entwickelte **Daseinsanalyse,** in der besonders philosophische Anregungen von *Martin Heidegger* wirksam erscheinen, doch greift die Daseinsanalyse nach ausdrücklicher Mitteilung ihres Begründers weiter, als irgendeine psychotherapeutische Methode, da sie ihrem Wesen nach ins Gesamtbereich des normalen Geschehens getrieben werden kann. Wie *Winkler* aus der Tübinger Klinik auf der letzten Lindauer Woche mit Recht betonte, besteht bei der phänomenologischen und bei der daseinsanalytischen Schau immer eine gewisse Gefahr, lediglich beim Statischen zu verweilen, so daß er nach einer „dynamischen Phänomenologie" ruft.

Die letzten ein bis zwei Jahrzehnte haben eine höchst erfreuliche **Renaissance kritischer ärztlicher Hypnose** gebracht. Wohl waren immer Vertreter der älteren Generation in ihrer sachlichen Würdigung der Hypnotherapie unerschüttert geblieben. Es ist aber nur allzu verständlich, daß die vollkommen neuen, durch die Psychoanalyse eröffneten Ein- und Ausblicke für viele Vertreter der mittleren und jüngeren Generation eine unwiderstehliche Faszination ausübten. Da außerdem an den speziellen Ausbildungsstätten für Psychoanalyse die aktiv-klinischen Methoden, insbesonders Fremd- und Selbsthypnose, viel zu kurz kommen, verfügen viele jüngere Kollegen gar nicht mehr über die nötige Technik und Erfahrung hypnotischer Arbeit. Wie überall, führt begrenzte Erfahrung zu Überheblichkeit, und das gesamte Gebiet außeranalytischer Psychotherapie wird mit Schlagworten von „Übertragung" u. dergl. abgetan. Desungeachtet hat auch die Hypnotherapie in den letzten Jahrzehnten Fortschritte aufzuweisen. Die Anleitung des autogenen Trainings zur Selbsthypnose, seit 1920 entwickelt, hat sich den zukommenden Platz erobert, der uns jüngst entrissene *Fritz Mohr,* Düsseldorf, wurde nicht müde, auf die physiologische Psychologie in der Psychotherapie hinzuweisen, und ganz besonders hat die Tübinger Klinik unter *Ernst Kretschmer* bei fruchtbarstem Einbau analytischer Gesichtspunkte den freien ärztlichen Blick auf die organismische Gesamtpersönlichkeit nie verloren und sich größte Verdienste um eine besonnene Indikationsstellung erworben. *Freud* reservierte die Analyse ausdrücklich für Kranke, denen sonst nicht zu helfen sei; *Harald Schultz-Hencke* hält bei etwa 50% Analyse für angezeigt; in psychosomatischen Zentralen geben *Werner Kemper,* Rio und *Berthold Stokvis,* Leiden, für etwa 10% (!) der Kranken analytische Indikation. Bedenkt der Arzt, daß gerade die aktivklinischen, die „organismischen" Methoden im Sinne der Fremd- und Selbsthypnose weit in das Bereich der nichtneurotischen funktionellen Störungen reichen, wie z. B. schmerzlose Operationen und Geburten in Fremd- oder Selbsthypnose zeigen, während hier „mentale", insbesondere analytische Methoden wertlos sind, so leuchtet die besondere Bedeutung der aktiv-klinischen Methoden für die allgemeine Praxis ein, denen daher seit 1956 mit *G. R. Heyer und Ernst Speer* eine besondere Vierteljahresschrift (Verlag Huber, Bern) gewidmet ist. In gleichem Sinne finden sich jetzt in allen zivilisierten Ländern neue Werke über Hypnotismus, die besonders auch von vollkommen analytisch geschulten Autoren verfaßt wurden. So darf gehofft werden, daß mehr und mehr an Stelle fruchtloser und unerwünschter Diskussionen sachliche Einigung über klare Indikationsstellung und vorurteilsfreie Zusammenarbeit sich entwickelt.

(Einzelheiten wegen sei verwiesen auf des Verf. „Psychotherapie, Leben und Werk großer Ärzte", Stuttgart, Hippokrates-Verlag.)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. J. H. Schultz, Berlin-Charlottenburg 9, Bayernallee 17.

DK 61 : 159.9

Biomorphose oder Gerontologie?*)

von M. BÜRGER

Zusammenfassung: Unter Biomorphose werden alle materiellen und funktionellen Wandlungen, welche der menschliche Körper und seine Organe während des ganzen Lebens von der Konzeption bis zum Tode physiologischerweise durchmachen, verstanden. Diese Wandlungen sind keimplasmatisch determiniert. Schon im dritten Lebensdezennium beginnen die Funktionen des menschlichen Auges und Ohres mit exaktesten Methoden untersucht, meßbar nachzulassen, zu einer Zeit also, in der von einer Greisenhaftigkeit, Gerontologie, nicht gesprochen werden kann, sondern nur von einem Funktionswandel — der Biomorphose — die Rede sein kann. An keiner Stelle und an keinem Organ zeigt das Leben einen vollendeten Kreisprozeß. Es bleiben ständig „Schlackenstoffe" in den kapillarfreien bradytrophen, d. h. langsam ernährten Geweben zurück. Zu diesen langsam ernährten Geweben gehören die Augenlinse, die Hornhaut, gewisse Wandabschnitte der großen Gefäße, das Trommelfell, die Knorpelgewebe und die Zwischenwirbelscheiben. Sie haben alle, mit der *Warburg*methode gemessen, einen minimalen Sauerstoffverbrauch. Ihnen gegenüber stehen die tachytrophen Gewebe mit hohem Sauerstoffverbrauch. Die

Summary: Biomorphosis is the term used for all material and functional alterations which the human body and its organs go through during the span of life from conception until death. These alterations are germ-plasmatically determined. Exact examination methods indicate that in the third decade of life functions of the human eye and of the ear clearly begin to fail. This occurs at a time of life which cannot be considered as senile, but only as a functional change or biomorphosis. Life shows no complete circuit in any bodily site or organ. "Slag" gathers in areas which are free of capillary blood-vessels or so called bradytrophic tissues, meaning that the tissues are only slowly nourished. These tissues are: The crystalline lens, the cornea, certain sections of the wall of the large blood vessels, the tympanic membrane, the cartilaginous tissue, and the intervertebral discs. Measured by *Warburg's* method, these tissues have only a minimum consumption of oxygen. In contrast to these, there are the so called tachytrophic tissues with high oxygen consumption, namely the muscles and the nervous tissue. These tissues also are subject to biomorphosis as their substance shows certain changes during life. This concerns both their lipoid-free and lipoid containing portions. Geriatrics is

*) Referat gehalten auf dem Gerontologen-Kongreß in Meran vom 14 bis 18. 7. 1957.

wesentlichen sind die Muskulatur und das Nervengewebe. Auch sie unterliegen der Biomorphose, da ihre Substanz sich im Laufe des Lebens wandelt, sowohl in ihren lipoidfreien und lipoidhaltigen Anteilen. Die Geriatrie beinhaltet die Lehre von den Greisenkrankheiten. Der Ausdruck Gerontologie ist irreführend und vieldeutig. Er sollte durch den nichts präjudizierenden Ausdruck Biomorphose ersetzt werden.

the study of diseases of old age. The term gerontology is misleading and ambiguous. It should be replaced by the word biomorphosis, which is unprejudiced.

Auf dem Gebiete der Gerontologie herrscht sowohl im deutschen wie im ausländischen Sprachgebiet eine babylonische Verwirrung, wie das u. a. auch von *Doberauer*[1]) beklagt und durch eine Umfrage bei den führenden Gerontologen von mir bestätigt wurde. Die meisten Autoren verstehen unter dem Begriff sowohl der Gerontologie wie auch der Geriatrie die Vergreisung, zumindesten die Veränderungen unseres Organismus jenseits der Lebenshöhe. Die Beschäftigung mit dem Problem des Alterns, also nicht des Alters, hat in den letzten 100 Jahren bedeutend an Intensität gewonnen. Ich zitiere nach *Doberauer u. a.* folgende, führende Werke:

1860 *Geist:* „Klinik der Greisenkrankheiten"; 1863 *Mettenheimer:* „Nosologische und anatomische Beiträge zu der Lehre von den Greisenkrankheiten"; 1873 *M. Durand-Fardél:* „Traité clinique et practique des maladies des vieillards"; 1874 *Charcot:* „Leçons clinique sur les maladies des vieillards"; 1887 *Demange:* „Maladies des vieillards"; 1895 *Boy-Teissier:* „Maladies des vieillards"; 1909 *Rauzier:* „Traité des maladies des vieillards"; 1912 *Pic-Bonnamour:* „Précis des maladies des vieillards"; 1900 *Mühlmann:* „Ursache des Alterns"; 1902 *Friedmann* (Wien): „Die Altersveränderungen"; 1909 *Schwalbe:* „Lehrbuch der Greisenkrankheiten; 1914 *Schlesinger* (Wien): „Krankheiten des höheren Lebensalters"; 1947 *M. Bürger:* „Altern und Krankheit", 1. Auflage; 3. Auflage 1957; 1952 *Cowdry:* Problems of ageing.

Das Interesse an den Alterungsvorgängen hat eine gewaltige gerontologische Literatur hervorgerufen, die auf etwa 30 000 Veröffentlichungen dieses Gebiets angestiegen ist. Seit 20 Jahren gebe ich zunächst gemeinsam mit *Abderhalden* die „Zeitschrift für Altersforschung" heraus, die von allem Anfang an auch die Physiologie des Alterns berücksichtigt. Von dieser Zeitschrift sind bisher 10 Bände erschienen. Ich selbst beschäftige mich seit über 30 Jahren mit den Problemen des Alterns, die ich mit meinen Schülern bis heute konsequent durchgeführt habe. Die erste Arbeit dieser Reihe aus dem Jahre 1927 hat den Titel: Beiträge zur physiologischen Chemie des Alterns der Gewebe. (Untersuchungen am menschlichen Rippenknorpel, 1. Mitteilung von *M. Bürger und G. Schlomka*[2]). Die zunehmende Einsicht, daß die Lebenswandlungen des Organismus bereits im Uterus beginnen und mit den physiologischen Alterungsprozessen identisch sind, hat mich veranlaßt, diese Lebenswandlungsprozesse, die sowohl die Gerontologie wie die Geriatrie mit einschließen, als Biomorphose zu bezeichnen.

Unter **Biomorphose** verstehe ich alle materiellen und funktionellen Lebenswandlungen, welche der menschliche Körper und seine Organe von der Konzeption bis zum Tode physiologischerweise durchmachen. Diese Wandlungen sind keimplasmatisch determiniert. Wenn dem Individuum bei der Konzeption das Leben geschenkt wird, wird diesem neuen Lebenskeime der Keim zum Tode beigegeben. Dieser Todeskeim wird auch als Alternsfaktor beschrieben und wirkt sich in der „Biomorphose" aus. Die Biomorphose ist also ein schicksalmäßig ablaufender Vorgang, welcher im Interesse der Erhaltung der Art an allen lebenden Vielzelligen nachzuweisen ist. Er beginnt bei der Konzeption und endet mit dem Tode. „Der Lebensverlauf des Individuums hängt gänzlich von den Geschlechtszellen im Augenblick der Zeugung ab" *(Carrel*[3]). Schon *Wilhelm v. Humboldt* (1) sagte vor 160 Jahren: „Das Endziel ist der Tod des Individuums, da in der endlichen Natur das Leben immer dem Tode zur Seite steht!" Man weiß, „daß der Organismus einem Endziel zustrebt" *(Carrel*[3]). Tempo und Rhythmus der Biomorphose sind jeder Art eigentümlich. Die Biomorphose als keimplasmatische Anlage ist nicht nur von Gattung zu Gattung und von Art zu Art verschieden, sondern auch familiäres Erbgut.

Schon der alte *Hufeland* (2) wußte das und hat es in seiner „Makrobiotik" dargestellt, daß ein langes Leben in vielen Familien erblich ist. Die Biomorphose ist aber nicht nur nach Art und Dauer, sondern auch nach dem Geschlecht unterschieden. Schon im Uterus beginnt sich das Schicksal der Geschlechter zu trennen. *Pfaundler* (3) hat bereits vor 20 Jahren bei seinen Studien über Frühtod, Geschlechtsverhältnisse und Selektion die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß die intrauterine Sterblichkeit beim männlichen Geschlecht wesentlich höher liegt als beim weiblichen. Im Mutterleib werden mehr Knaben luetisch infiziert als Mädchen und in der ersten Lebenszeit werden weit mehr tote Knaben an angeborener Lues gezählt als Mädchen. Daraus erkennen wir, daß die Biomorphose bereits im Uterus beginnt, und daß es wenig sinnvoll wäre, diese Erscheinungen der Gerontologie zuzurechnen.

Alle Wandlungen des männlichen und weiblichen Körpers sind also bereits beim Zusammentreffen von Ei und Samenzelle schicksalsmäßig determiniert. Viele von ihnen sind hormonal bedingt. Für manche Funktionen und ihre Änderungen im Laufe des Lebens glauben wir diese hormonale Bedingtheit beweisen zu können, z. B. für die starken Schwankungen des Blutdrucks in der Menopause und für die sexualdifferenten Beziehungen der elektrischen und mechanischen Systolendauer des Herzens *(Michel und Hartleb* [4]). Auch die Antworten des Haargefäßsystems auf chemische, thermische und aktinische Reize wandeln sich bei Mann und Weib im Laufe des Lebens in verschiedener Form.

Wir wissen heute, daß das weibliche Geschlecht eine längere mittlere Lebenserwartung hat als das männliche, d. h., daß die biomorphotischen Vorgänge, welche zum physiologischen Tode führen, beim weiblichen Geschlecht anders verlaufen als beim männlichen. Die Biomorphose des Weibes ist nicht nur durch das längere Leben gekennzeichnet, sondern auch durch den anderen Rhythmus, die andere Zeitgestalt, welche die Melodie des weiblichen Lebens von derjenigen des Mannes unterscheidet. Die weibliche Biomorphose nimmt bis zur Menopause einen mehr wellenförmigen Verlauf, der ihr durch Ebbe und Flut der Hormone aufgeprägt wird, wodurch die „Melodie" ihres Lebens, von der schon *K. E. von Baer* (5) sprach, einen besonderen, dem weiblichen Geschlecht eigentümlichen Charakter annimmt. Die Biomorphose ist gewissermaßen das Metronom der physiologischen Zeit. Die physiologische ist nicht gleich der astronomischen Zeit. Jedes Individuum altert gewissermaßen mit einer subjektiven Schnelligkeit, weil die Biomorphose ein an das Individuum gebundener, individueller Prozeß ist. Man kann auch sagen, die physiologische Zeit ist nichts anderes als der Ablauf physiologischer Vorgänge im Sinne von *Baglivi* (1703), die sich in uns, angefangen vom Augenblick der Vereinigung der Samenzelle mit dem Ei bis zum Eintritt des Todes, abspielen. Die Meßbarkeit der physiologischen Zeit ist also an die wachsende Inhärenz der bradytrophen Gewebe und ihres chemischen Nachweises gebunden. Nur die physiologische Zeit ist wesentlich für uns als Individuen. Wir lesen sie und ihre Dauer an den alternsphysiologischen Vorgängen, an den bradytrophen Geweben, vor allem des Auges ab. (Bildung des Greisenbogens oder des Altersstars.) Nach unseren Vorstellungen hat die physiologische Zeiteinheit in der Kindheit und im Alter einen verschiedenen Wert, wenn man sie mit der astronomischen oder Sternenzeit vergleicht. Die physiologische Zeit ist kürzer in der

[1]) Doberauer, W.: Klinische Medizin, 11, 28 (1956).
[2]) Bürger, M. u. Schlomka, G.: Zschr. exper. Med., 55 (1927), S. 287.
[3]) Carrel, A.: Tagebuch eines Lebens, Paul-List-Verlag, München (1957), S. 81.

Kindheit und länger im Alter; anders ausgedrückt kann man auch sagen, die astronomische Zeit umfaßt viel mehr physiologische Zeit in der Kindheit als im Alter. Unsere in der Jugend rasch wechselnde und wachsende chemische Zusammensetzung und damit die Geschwindigkeit des Wandels ist in der gleichen astronomischen Zeit in

Kalendarisches und biologisches Alter
nach Ergebnissen
der arbeitsökonomischen Funktionsprüfung mit der „Steigeprobe"
gemessen am
Erholungsquotienten = O_2 Mehrverbrauch beim Treppensteigen / O_2 Mehrverbr. in der anschließ. Erholung

Biolog. Alter in Jahren — Erholungs-Quotient — Männliche Versuchspersonen

Normwertkurve mit Streubereich = 148 Fälle
• Geistesarbeiter = 60 Fälle
○ Körperl. Arbeiter und Sportler = 60 Fälle

Kalendarisches Alter in Jahren
(nach Böhlau)

Abb. 1

der Jugend größer als im Alter. Daher gewinnen wir in der erlebnisreichen Jugend den Eindruck, daß die physiologische Zeit langsam vergeht. Die Schnelligkeit des Ablaufs der astronomischen Zeit im Alter ist auf die Bradytrophie aller unserer Gewebe und die daraus sich herleitende Verminderung und Verlangsamung aller Funktionen zurückzuführen. Diese Bradytrophie und die damit zusammenhängende Verlangsamung der Biomorphose läßt die astronomische Zeiteinheit im Alter kürzer erscheinen: „Eheu! fugaces, Postume, Postume, labuntur anni." Wir leben also zu Beginn unseres Daseins langsam, gegen Ende des Lebens schnell. In Wirklichkeit verläuft die Biomorphose im Anfang unseres Daseins rasch und verlangsamt sich im Laufe des Lebens allmählich. So wird es verständlich, daß die Biomorphose eine subjektive, physiologische Zeit beinhaltet, je nachdem die Bradytrophie seines Organismus schneller oder langsamer fortschreitet. Die wirkliche Zeit ist also für unser Erleben nicht die physikalische Zeit, die nach Erdumdrehungen oder Pendelschlägen unserer Uhren gemessen wird, sondern jene, welche uns von der Biomorphose unserer Organe und unseres geistigen Seins diktiert wird. Nur diese physiologische Zeit ist für uns das wahre Zeitmaß, das von Individuum zu Individuum in bestimmten Grenzen variiert, denn jeder altert mit der ihm eigenen Geschwindigkeit (*Carrel*[3]). Die Geschwindigkeit der Biomorphose, also unsere subjektive Zeit, haben wir von unseren Vätern ererbt. Sie kann natürlich von den äußeren Lebensbedingungen modifiziert werden.

Die Biomorphose lehrt uns den dauernden Wechsel der Stoffe in allem Lebendigen unter Erhaltung der Form. Das Leben wird durch diesen notwendigen Stoffwechsel geradezu charakterisiert. Die schon bei der Konzeption beginnende Biomorphose betont die Wahrheit des Satzes des „nascentes morimur" — schon bei der Geburt beginnen wir zu sterben — und des „panta rhei", d. h., alles fließt, wie es der griechische Philosoph *Heraklit* ausdrückte. Dieses panta rhei bedeutet, daß das Leben an den dauernden Wechsel der Stoffe gebunden ist. Es ist daher sinnlos, von einer lebenden Substanz zu sprechen, insofern man unter Substanz etwas Unveränderliches versteht. Auch die Lehre von den sog. Konstanten verträgt sich nicht mit unserer Auffassung der Biomorphose, obwohl sie tief in das Gebiet der Funktionsdiagnostik eingedrungen ist. **Konstanten gibt es im Leben nicht!** „Alles Exakte ist ein Werk unseres Geistes. In der Natur gibt es keine Präzision" (*Carrel*[3]). Das Leben ist im tiefsten Sinne inkonstant, denn es fließt lebenslang ein Strom von Materie durch unseren Körper hindurch. Aber an keiner Stelle und an keinem Organ zeigt das Leben einen vollendeten Kreisprozeß. „Semper aliquid haeret", zu deutsch: Immer bleibt etwas hängen. Diese Inhärenz oder das Haftenbleiben betrifft vor allem die von mir so genannten „Schlackenstoffe" in den kapillarfreien, bradytrophen, d. h. langsam ernährten Geweben. Diese langsam ernährten blutgefäßfreien Gewebe sind die Augenlinse, die Hornhaut, gewisse Wandabschnitte der großen Gefäße, das Trommelfell, die Knorpelgewebe und die Zwischenwirbelscheiben. Alle diese Gewebe zeigen mit fortschreitendem Alter einen Verdichtungsprozeß, der durch den langsamen Wasserverlust gekennzeichnet ist. Schon in der Opera Omnia *Georgii Baglivi* aus dem Jahre 1703 wurde verbis expressis der Vorgang der Eindickung unserer Organe und Gewebe als Eintrocknungsvorgang bezeichnet: „Vivere enim nostrum siccescere est." Dieser Verdichtungsvorgang führt zur Einlagerung von Stoffwechselschlacken, unter denen das Cholesterin als organisches, das Kalzium als mineralisches Modell dienen mögen. Am lebenden Menschen kann man diesen Vorgang am sog. Greisenbogen erkennen und als Symptom der sich langsam verdichtenden und verhärtenden Linse die Alterssichtigkeit feststellen. An den Knorpelgeweben, zu denen auch die Zwischenwirbelscheiben sinngemäß zu rechnen sind, erkennt man die abnehmende Elastizität an der geringen Längendifferenz des Menschen, den man am Morgen und am Abend auf Millimeter genau mißt. Die chemischen Wandlungen der bradytrophen Gewebe wurden von meinen *Mitarbeitern und mir* (6) in den letzten vier Dezennien studiert und haben gezeigt, daß diese fortschreitende Bradytrophie den Alternsprozeß charakterisiert; während man früher annahm, daß die Alterung erst in der Abbauphase des Lebens einsetzt, haben wir uns durch unsere Analysen der bradytrophen Gewebe überzeugen lassen, daß ihre Wandlungen sich während des ganzen Lebens abspielen und mit fortschreitendem Alter immer rascher und als Kurve gesehen immer steiler verlaufen[3]). Diese Erkenntnis der das ganze Leben beherrschenden Wandlung hat mich auch veranlaßt, nicht mehr die irreführende Bezeichnung Altern (Ältlen = *Goethe)*, Alterung, Vergreisung oder Gerontologie und Geriatrie, französisch vieillessement, sénescence und senilité zu gebrauchen, sondern für unsere Lebenswandlungen den Ausdruck „Biomorphose" zu verwenden. Diese Lebenswandlungen werden von dem entelechial wirkenden Alternsfaktor gesteuert. *Goethe* hat in seinen orphischen Urworten die biomorphotischen Alternsvorgänge unseren Dämon genannt.

Man kann die menschlichen Gewebe in bradytrophe und tachytrophe einteilen. Die bradytrophen, die wir soeben besprachen, zeichnen sich durch ihren geringen Sauerstoffverbrauch, gemessen nach der Methode von *Warburg* aus. Dieser geringe Sauerstoffverbrauch ist es wahrscheinlich auch, der dieselben zur Heterotransplantation geeignet macht. Wir können die Hornhaut einer Leiche auf einen lebenden Menschen mit Erfolg transplantieren. Ebenso ist es gelungen, Ge-

[3]) Carrel, A.: Tagebuch eines Lebens, Paul-List-Verlag, München (1957), S. 81.

fäße von soeben Verstorbenen auf lebende Menschen zu übertragen. An gewissen Stellen (Herzzentren) hat man be-

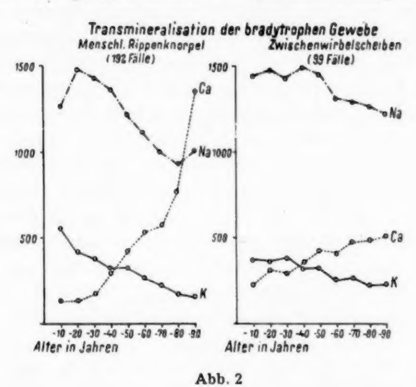


Abb. 2

reits „Gefäßbanken" eingerichtet. Die bradytrophen Gewebe zeichnen sich abgesehen von dem Wasserverlust und der Einlagerung von Schlackensubstanzen durch die Eigentümlichkeit der T r a n s m i n e r a l i s a t i o n aus. Wir wissen, daß mit zunehmendem Alter der Kalziumgehalt der Rippenknorpel und Zwischenwirbelscheiben ansteigt, der Kaliumgehalt aber abfällt. *Hevesy* nimmt an, daß Fermente an diesen Erscheinungen der Transmineralisation beteiligt seien.

Biomorphose der Gewebe

Schicksal und Wandlung der bradytrophen Gewebe	Schicksal d. tachytroph. Gewebe
Wasserverarmung	**Muskulatur:**
Verdichtung mit Zunahme des Eiweißgehaltes	Substanzschwund
Inhärenz von Schlacken	Wandlung des Aktomyosins
Transmineralisation	Verschlechterung der Ökonomie
Eignung für Heterotransplantation (Gefäße und Hornhaut)	**Nerven:**
*)	Substanzschwund
Modelle: Arcus senilis, Altersstar und Physiosklerose	Biomorphose der lipoidfreien Anteile
	Minderung des Stickstoffs und Phosphors

Einteilung der Gewebe nach ihrem Sauerstoffverbrauch (Q_{O_2} = O_2-Verbrauch in mm^3/Stunde/1 mg Trockengewicht)

bradytroph	**tachytroph**
Linse Q_{O_2} : embryonal : 2,5	Hirnrinde Q_{O_2} : 14,5
später nicht meßbar	Zwerchfell Q_{O_2} : 12,5
Hornhaut	Skelettmuskel Q_{O_2} : 5,5
Knorpel Q_{O_2} : 0,2	
Zwischenwirbelscheiben	
große Art. Q_{O_2} : 0,2—0,3	
Knochen	
Zähne	
Sehnen	
Narben	

*) Schlackeninhärenzkurven laufen mit Absterbekurven gleichsinnig

Zu den „t a c h y t r o p h e n" Geweben rechnen wir die Muskulatur, das Gehirn, das Rückenmark und die peripheren Nerven. Sie haben einen wesentlich höheren Sauerstoffverbrauch, zeigen aber auch, daß sie dem Gesetz der Biomorphose unterliegen. Für das Herz hat mein Mitarbeiter *Lohmann* (7), für das Rückenmark und die Nerven meine Mitarbeiter *Seige* (8) *und Seidel* (9) und für das Gehirn haben mein chemischer Mitarbeiter Dr. *Haase und ich* die B i o m o r p h o s e erwiesen. Für das Gehirn wurden unsere Ergebnisse in den Abhandlungen der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig 1957 (10) niedergelegt. Diese geschlechtsdifferente chemische Biomorphose hat begreiflicherweise auch eine beträchtliche B e d e u t u n g für die Haftung von Infektionserregern in den Geweben. Meine Mitarbeiter *Schulz und Michel* haben dafür einiges Material gesammelt. Diese Gewebe haben als N ä h r b ö d e n mit ihrer chemischen Biomorphose eine nach Alter und Geschlecht unterschiedliche Keim- und Vermehrungsfähigkeit der Infektionserreger zur Folge, wie wir das in einer demnächst bei Lehmann in München erscheinenden Monographie über „Geschlecht und Krankheit" auseinandersetzten. Das wurde von dem Kinderarzt *Pfaundler* für die luetische Infektion in utero gezeigt, wie ich eingangs schon erwähnte. Auch die Endokarditis ist beim zarteren weiblichen Geschlecht häufiger als beim männlichen.

Der zweite Prozeß, der die B i o m o r p h o s e charakterisiert, ist die im Laufe des Lebens zunehmende V e r l a n g s a m u n g d e r Z e l l n e u b i l d u n g in den germinativen Geweben. Haut und Haare, Schleimhäute, die Knochen und die großen drüsigen Organe sind alle dem Gesetz des „Stirb und Werde" unterworfen. Sie alle mausern sich während des ganzen Lebens, und die Geschwindigkeit dieses Mauserungsprozesses wird von der Biomorphose diktiert. Die Abnahme der Leistungskraft der germinativen Gewebe charakterisiert sich sowohl in den Epithelien der Haut und der Schleimhäute als auch in dem Alternsschwund der parenchymatösen Gewebe der Bauchspeicheldrüse, Leber, Nieren usw. Auch die abnehmende Vernarbungsgeschwindigkeit gehört hierher. Ebenso ist der verzögerte Umsatz des roten Blutes oder der verlangsamte Wiederersatz des abgebauten Knochengewebes aufzufassen. Die A l t e r s o s t e o p o r o s e halten wir für den Ausdruck der mit den Jahren verzögerten Neubildung osteoiden Gewebes. Alle keimkräftigen Elemente unseres Körpers sind, wie auch der Knochen, dem Gesetz des „Stirb und Werde" unterworfen. Je langsamer dieser Vorgang abläuft, um so verzögerter ist die Biomorphose oder wie der Physiologe *R. Ehrenberg* (11) sagte, die B i o r h e u s e, d. h. der Lebensfluß oder das lebendige Gefälle. Je flacher dieses Gefälle, um so näher der Tod. In allen germinativen Geweben gilt das Gesetz, daß das k a l e n d a r i s c h e mit dem b i o l o g i s c h e n Alter nicht identisch ist. Wenn man unter biologischem Alter das „Leistungsalter" versteht, so kann bei gleichem kalendarischem Alter die von uns geschilderte Biomorphose, also die Lebenswandlung in sehr verschiedenem Tempo vor sich gehen. Aus dieser einfachen Tatsache der Unterschiedlichkeit des kalendarischen und biologischen Lebensalters läßt sich auch die jedem geläufige Beobachtung ableiten, daß es „junge Greise" und „greise Jünglinge" gibt. Die Biomorphose ist wie Geburt und Tod ein Urphänomen alles Lebendigen. Die unter diesem Begriff zusammengefaßten Lebenswandlungen sind wie eine Kette verschieden wechselnder Gestalten zwischen Werden und Vergehen ausgespannt, und es ist eine Aufgabe für uns Ärzte, diese nach ihrer Leistungs- und Abwehrkraft wechselnden Gestalten auch in der Krankheit wiederzuerkennen. Schon *Kant* ruft in einem Traktat über das Ende aller Dinge aus: „Arme Sterbliche, bei Euch ist nichts beständig als die Unbeständigkeit!"

Bei unseren ärztlichen Bemühungen rechnen wir abgesehen von der Kindheit und dem Greisenalter praktisch gesehen mit einer materiellen Identität des Individuums. Meine Ausführungen sollen Ihnen zeigen, daß es eine solche materielle Identität des Individuums für die Dauer seines ganzen Lebens n i c h t gibt. Die Biomorphose beinhaltet den Prozeß der dauernden Wandlung. Von einer lebenden Substanz zu sprechen ist — wenn man unter Substanz etwas Unveränderliches versteht — eine Contradictio in adjecto, d. h., ein Selbstwiderspruch. Ich bin zutiefst von der Autonomie des Lebendigen überzeugt und glaube mit dem Leipziger Philosophen *Hans Driesch* (12), daß in allem Lebendigen ein unmaterieller, ganzmachender und Ganzheit gewährender Naturfaktor, den wir mit *Aristoteles* Entelechie nennen, waltet. *Kant* betont schon ausdrücklich, daß die Organisation der Natur nichts Analoges mit irgendeiner Kausalität, die wir kennen, hat, und *E. Mach* (13) meint: „Die Natur ist nur e i n m a l da, Wiederholung g l e i c h e r Fälle, in welchen A immer mit B verknüpft wäre, also gleiche Erfolge unter gleichen Umständen, also das Wesentliche des Zusammenhangs von Ursache und Wirkung, existiere nur in der Abstraktion, die wir zum Zwecke der Nachbildung der Tatsachen vornehmen."

Meine Bemühungen um die begriffliche Klärung der sog. Alternsvorgänge gipfelten in der Formulierung der Lebens-

wandlungen als Biomorphose. Im Deutschen würde ich mich mit den „Lebenswandlungen" durchaus abfinden und zufriedengeben. Da aber die Konfusion besonders auf dem Gebiet der Geriatrie und Gerontologie international ist, habe ich mich an die führenden gerontologischen Forscher Europas und der USA gewandt. Die Umfrage ergab, daß über die **Begriffe Gerontologie und Geriatrie** durchaus keine Einigkeit herrscht. So versteht ein Autor unter Gerontologie die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Phänomen des hohen Alters. Unter Geriatrie versteht ein anderer Autor einen Zweig der Gerontologie, der sich mit dem vorzeitigen Altern und den Alterskrankheiten beschäftigt. Über den Begriff der Geriatrie können wir uns schnell einigen. Er ist gewissermaßen das Gegenstück zur Pädiatrie und behandelt die Alterskrankheiten. Schon die vollständig auseinandergehenden Meinungen über den Begriff und Inhalt der Gerontologie, wie sie sich aus meiner Umfrage ergeben haben, scheint mir die Berechtigung dafür abzugeben, daß wir unsere Bemühungen um die schon bei der Konzeption beginnenden Wandlungen des Organismus mit der Bezeichnung Biomorphose belegen. Mehr oder weniger wird von der Mehrzahl der Gerontologen zugegeben, daß der Alternsprozeß schon im Uterus beginnt im Sinne des alten Satzes: „Nascentes morimur!" Damit läßt sich aber schwer die Formulierung „Gerontologie" verbinden, da „Geron" „Greis" heißt und Greise im Uterus nicht vorkommen. Von vielen Seiten habe ich eine Zustimmung zu dem Begriff der Biomorphose erhalten, und ich hoffe, daß sich auch in physiologischen Kreisen der Gedanke der Biomorphose, der Wandlungen des menschlichen und tierischen Körpers und seiner Funktionen während des ganzen Lebens durchsetzt.

Schon im dritten Lebensdezennium beginnen die Funktionen des menschlichen Auges und Ohres, mit exaktesten Methoden untersucht, meßbar nachzulassen, zu einer Zeit also, in der man von einer Greisenhaftigkeit, Gerontologie, sicher nicht sprechen kann, sondern nur von einem Funktionswandel, den ich Biomorphose nenne.

Die Biomorphose hat viele Eigentümlichkeiten, die *Goethe* (14) in seinen naturwissenschaftlichen Studien der gesunden Natur zuspricht:

„Wir sind von ihr umgeben und umschlungen — unvermögend, aus ihr herauszutreten, und unvermögend, tiefer in sie hineinzukommen. Ungebeten und ungewarnt nimmt sie uns in den Kreislauf ihres Tanzes auf und treibt sich mit uns fort, bis wir ermüdet sind und ihrem Arme entfallen. Sie schafft ewig neue Gestalten; was da ist, war noch nie, was war, kommt nicht wieder — alles ist neu, und doch immer das Alte."

Das Problem der Biomorphose erschöpft sich nicht in der Erkenntnis einer materiellen Wandlung der chemischen und histologischen Struktur des Individuums im Laufe des Lebens, auch nicht in der Überzeugung, daß diese Strukturwandlungen zwangsläufig zu Änderungen der Funktionen Anlaß geben, sondern hat in einem tieferen Sinne Beziehungen zu den Urphänomenen des Lebendigen. Zu diesen Urphänomenen rechne ich das Gedächtnis. Wir sind gewohnt, unter **„Gedächtnis"** ein rein geistiges Phänomen zu verstehen, das wir mehr oder weniger scharf an das Gehirn gebunden sehen *(Mneme)*. In einem allgemein biologischen Sinne müssen wir jedoch jeder lebendigen Zelle die Funktion des Gedächtnisses zusprechen. Die Tatsachen der Vererbung sind anders nicht zu begreifen. Wir sind davon überzeugt, daß der Mensch im Laufe des Lebens nicht nur geistige und seelische Erlebnisse als Erinnerungsmaterial stapelt, sondern daß alle Zellen seines Körpers von den materiellen Einflüssen der Umwelt (Klima, Nahrung, Genußgiften, Krankheitserregern) beeindruckt werden. Solche „Engramme" werden im Laufe des Lebens immer zahlreicher und die Biomorphose wird durch sie mitgeprägt. Diese „Engramme" können als Erinnerungsmaterial unserer Leibessubstanz unseren forschenden Blicken verborgen bleiben. Bei besonderen Gelegenheiten und vielleicht besonders gearteten Individuen treten sie als allergische Phänomene in das Blickfeld unserer klinischen Beobachtung. Vielleicht sind auch einzelne Tatsachen aus der homöopathischen Lehre unter dem Gesichtswinkel des Zellgedächtnisses für allerfeinste unterschwellige Lebensreize unserem Verständnis näherzubringen. Soviel ist klar; nicht nur unser Geist und unsere Seele, sondern auch unser Körper sammelt im Laufe des Lebens Erfahrungen, die wir auch zur Biomorphose zu rechnen haben. Wir pflegen solche körperliche Erfahrungen nicht unter dem Begriff des „Gedächtnisses" zu subsumieren und vergessen, wenn wir von Allergie und Immunität sprechen, daß das „Zellgedächtnis" eine Voraussetzung für die genannten Vorgänge und seine Anerkennung eine „Denknotwendigkeit" ist. So trägt nach unserer Auffassung der alternde Mensch die Runen seines Lebens nicht nur in seinem Antlitz, sondern in der Totalität seiner Person: in seinem Geist, seiner Seele und seinem Körper. Wie die Plastizität eine Eigenschaft alles Lebendigen ist, so ist die dauernde Umprägung des Individuums durch seine Umwelt ein wesentliches Phänomen der Biomorphose. „Wir tragen von allen Ereignissen unseres Lebens die organischen, humoralen und psychischen Male in uns" (*Carrel* [15]). Nicht für den Arzt, sondern auch für den Kranken ist jede Krankheit ein neues Erlebnis. Die Art, wie er sich mit diesem Erlebnis seelisch und willensmäßig auseinandersetzt, ist in jeder Altersstufe verschieden. Wenn wir auch den „Geist als Widersacher" der Seele nicht anerkennen, so glauben wir doch, beim alternden Menschen ein Auseinanderleben der Seele und des Geistes zu sehen. Der wache Geist lernt immer noch seine zunehmenden Erfahrungen zu ordnen und kritisch zu verwenden. Die Krankheitseinsicht hilft ihm über manche Beschwerden hinweg. Die Seele des alternden Menschen aber entbehrt zunehmend der „hormonalen Wärmetönung". Seine seelische Straffung, eine wesentliche Voraussetzung für das Genesenwollen, läßt nach. So hat schon aus diesen Gründen das Kranksein für den jungen und alten Menschen eine andere Bedeutung. Diese Erkenntnisse sind uralt. Ein priesterliches Arzttum hat von ihnen heilenden Nutzen gezogen. Wir meinen aber, daß der physiologische und klinische Unterricht bei intensiver Beschäftigung mit dem Problem des Alterns, das letzten Endes ein übermaterielles, metaphysisches ist, die „Erlebnismedizin" zu einem Teil wenigstens lehrbar machen kann und sich so am besten gegen den Vorwurf einer rein materiellen Dogmatik sichern würde. Diese programmatischen Sätze leiten sich her aus dem Bemühen um ein tieferes Verständnis für die Physiologie der Alternsvorgänge. Die Tatsachen, welche eine Pathologie des Alterns begründen, sind nur zum geringen Teile bekannt und geordnet. Mit dem Schlagwort „Progeria" lassen sie sich nicht abtun.

Es bleibt mir noch die Frage zu erörtern, warum ich den Begriff der Biorheuse, welcher von *Ehrenberg* eingeführt wurde, durch den der Biomorphose ersetze. Biorheuse bedeutet wörtlich Lebensfluß, Biomorphose dagegen Lebenswandlung. Diese Lebenswandlungen muß der Kliniker in den Vordergrund seiner Betrachtungen stellen. Während der „Lebensfluß", die Biorheuse beiden Geschlechtern gleichmäßig und unterschiedslos zukommt, können wir die Biomorphose als geschlechtsdifferenten Vorgang bei Pflanze, Tier und Mensch nachweisen. Ich glaube, daß es wesentlich ist, bei Betrachtung des gesamten Lebensablaufs gerade die Wandlungen im chemischen Bau, in der Struktur und von ihnen abhängig in den Funktionen der Gewebe und Organe in den Vordergrund zu stellen. Gerade, weil wir die Krankheit als Störung der normalen Funktion auffassen, müssen auch sie der Biomorphose gehorchen; denn mit gewandelten Organen muß auch die Resonanz auf krankmachende Ursachen im Laufe des Lebens sich wandeln.

In einem tieferen Sinne kommt der Biomorphose auch eine **transzendentale Bedeutung** zu. In den Menschen aller höheren Kulturen besteht wohl ein transzendentales Bedürfnis, das in bestimmten Mythen, Kulten und Religionen seinen Ausdruck geformt findet. Wie wir ausführten, kommt in der Biomorphose die schicksalsmäßige, entelechiale Entwicklung des Individuums zum Tode hin zum Ausdruck, dem Keim zum

Leben ist der Keim zum Sterben beigegeben, dem das Individuum im Interesse der Erhaltung der Art verfällt. Der Tod aber ist der Musageth jeder Philosophie; sie läßt uns über Sinn, Wert und Bedeutung unseres Daseins nachdenken, sie fragt nach den Wegen der Rettung und Erhaltung der Werte der Persönlichkeit, der individuellen Freiheit, der Verantwortung und Würde und der gegenseitigen Achtung und Hilfsbereitschaft.

Wenn der bekannte Schweizer Philosoph *Jaspers* klagt: „Aus der Welt kommt uns kein Auftrag mehr!", so können wir Ärzte uns glücklich preisen, denn wir werden aus unserem Pflichtenkreis täglich angesprochen mit dem Rufe: „Hilf, heile und verjünge!" Als behandelnde Ärzte müssen wir unsere Kranken immer wieder darauf hinweisen, daß es eine echte Verjüngung nicht gibt und nicht geben kann, auch nicht mit umgetauftem Novocain. Sie würde eine Revertierung aller biomorphotischen Wandlungen nötig machen, ein durchaus widernatürlicher Vorgang. Die Biomorphose lehrt uns das „Nascentes morimur". An unseren Kranken können wir zeigen, daß auch alle Heilungsvorgänge durch die Biomorphose gesteuert werden. Je älter das Individuum, um so länger dauert die Erreichung der wahren Rekonvaleszenz. Mit der Einsicht, daß alle Lebenswandlungen schicksalsmäßige, keimplasmatisch-determinierte Vorgänge sind, die wir als Biomorphose bezeichnen, glauben wir zur begrifflichen Klärung in der Gerontologie und Geriatrie einen Beitrag geliefert zu haben.

Die Biomorphose beinhaltet also die Physiologie des Lebensablaufs von der Konzeption bis zum Tode, die irreführenderweise von vielen Autoren als Gerontologie bezeichnet wird. Geriatrie dagegen ist die Pathologie, also der Gegensatz zur Physiologie oder die Nosologie des Greisenalters. Es ist leicht einzusehen, daß die Biomorphose jedem Krankheitsablauf ihr Gepräge gibt und auch auf die Erfolge unserer therapeutischen Bemühungen sowie auch auf die Rehabilitation [4]) sich auswirken muß.

Schrifttum: 1. Humboldt, W. v.: Gesammelte Werke, herausgeg. v. A. Leitzmann, I. Bd., Berlin (1903), S. 327. — 2. Hufeland, C. W.: Makrobiotik oder die Kunst, das menschliche Leben zu verlängern. 6. Aufl., Berlin (1842). — 3. v. Pfaundler, M.: Zschr. Kinderhk., 57 (1936), S. 185; ders.: Münch. med. Wschr., 89 (1942), S. 113. — 4. Michel, D. u. Hartleb, O.: z. Z. i. Druck. — 5. Baer, K. E. v.: Welche Auffassung der lebenden Natur ist die richtige? Petersburg (1837). — 6. Bürger, M.: Altern und Krankheit. 3. Aufl., Thieme, Leipzig (1957). — 7. Lohmann, D.: Zschr. Altersforsch., 8 (1955), S. 234. — 8. Seige, K.: Habilitat.-Schrift (1955). — 9. Seidel, K.: Habilitat.-Schrift (1957). — 10. Bürger, M.: Die chemische Biomorphose des menschlichen Gehirns. Abh. Sächs. Akad. Wissensch., Leipzig, Akad.-Verl. Berlin, 45 (1957), H. 6. — 11. Ehrenberg, R.: Theoretische Biologie. Berlin, Springer (1923), S. 50. — 12. Driesch, H.: Zur Problematik des Alterns. Zschr. Alternsforsch., 3 (1941), S. 26. — 13. Mach, E.: Die Mechanik. Leipzig (1933). — 14. Goethe: Naturwissenschaftl. Schriften I, Leipzig, Inselverlag, S. 9. — 15. Carrel: Der Mensch, das unbekannte Wesen. Dtsch. Verlagsanstalt, Stuttgart (1936).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. M. Bürger, Direktor der Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

DK 577.7

[4]) Bürger, M.: Rehabilitation im Rahmen der Biomorphose, Zschr. ärztl. Fortbild. (z. Z. i. Druck).

Das Material unserer Untersuchungsergebnisse ist in meinem jetzt in 3. Aufl. erschienenem Werke „Altern und Krankheit" niedergelegt.

Herz- und Altersprobleme im tropischen südamerikanischen Hochgebirge

Zugleich ein Beitrag zur deutsch-ibero-amerikanischen Zusammenarbeit im Sinne der Bestrebungen Alexander von Humboldts zum 100. Jahrestag der Fertigstellung des „Kosmos"

von M. HARTUNG, H. W. KNIPPING und H. VENRATH, unter Mitarbeit von Manuel ADRIANZA, Juan GOMEZ, Eduardo HIRSCHHAUT *) und Ferrerero TAMAYO

Zusammenfassung: 1. Die vorliegenden Untersuchungen in der hochalpinen südamerikanischen Nordkordillere setzen frühere Untersuchungen unseres Arbeitskreises von *Heinen und Loosen* in Savoyen und in den Dolomiten über besonders große kardiale Leistungsbreite in hohem Alter, über die Herzprophylaxe und über einige unmittelbar praktische Fragen der Herztherapie fort.

2. In der Nordkordillere steht die Bevölkerung von Kindheit an unter der langdauernden stetigen, gleichzeitigen Einwirkung von Hypoxie und schwerer ungebundener landwirtschaftlicher Arbeit (in Höhe von 4000 m).

3. Ein Personenkreis in diesen Hochtälern konnte ärztlich, röntgenologisch und zum Teil auch funktionsanalytisch (Ergospirometrie usw.) im Bereich der Vita maxima kontrolliert werden. Außerdem wurden das Blutvolumen und die Gewebsclearance mit Hilfe von Isotopen geprüft. Es wird über eine erste orientierende Etappe unserer Untersuchungen berichtet. Über die Einwirkung der stetigen harten Arbeit unter der Hypoxie jener Höhenlage werden Angaben gemacht.

4. Es fanden sich bemerkenswert gute Herz- und Lungenfunktionswerte im Bereich der Vita maxima. Hinsichtlich einiger sportlicher

Summary: 1. The following report concerns investigations carried out in the high alpine regions of the South American North Cordillera mountains. These investigations are a continuation of those formerly carried out by our investigatory team *Heinen and Loosen* in the Savoy and Dolomites. The latter investigated the particularly good cardiac efficiency in old persons afforded by high altitudes, cardiac prophylaxis, and several strictly practical problems of cardiac therapy.

2. From childhood onwards, the population in the region of the North Cordilleras live constantly under the effect of hypoxia and simultaneous heavy agricultural work at a height of 4000 m. (about 12000 feet).

3. A group of persons in these high mountainous valleys were subjected to medical, roentgenological and partly functional analytic investigations (ergospirometry etc.). Blood-volume and tissue-clearance were assessed by means of isotopes. This report covers the first stage of our investigations. The effect of constant hard work under the influence of hypoxia in those high alpine regions is described.

*) Aus der Herzklinik der „Universidad Central de Venezuela" Prof. Dr. med. Bernardo Gomez.

und herzprophylaktischer Perspektiven wird auf spezielle Ausführungen des einen von uns in dem bald erscheinenden Jahrbuch des deutschen Sportes 1957/1958 und auf *Bolt, Valentin* (l. c.) verwiesen.

5. Über eine der beobachteten sehr langlebigen Personen wird ausführlicher berichtet. Der Vita-maxima-Wert der Sauerstoffaufnahme war überraschend hoch.

6. Bei knappem Eiweißangebot war die Zufuhr von Fett z. T. an der unteren Grenze des heute als erforderlich Angesehenen. Der Anteil von pflanzlichen Fetten in der Ernährung ist stellenweise gering. Es gibt in dieser Bevölkerung zwei Gruppen mit differentem Anteil von erhitztem und unerhitztem Fett im Gesamtfettkonsum. Für die Analyse der Gefäßqualität älterer Personen in der Nordkordillere und in Zusammenhang mit der genannten Funktionsanalyse wurden besondere Isotopenmethoden weiter entwickelt.

7. Nach speziellen Untersuchungen *(Kenter und Loosen)* und entsprechend unserer praktischen Erfahrung in den Anden kann man den großen und oft störenden Zeitbedarf für das Höhentraining bei älteren Städtern durch vorsichtige Leichtathletik in der Ebene und im Intervall abkürzen.

8. Über vorangehende Untersuchungen unseres Arbeitskreises (*Bolt, Valentin und Tietz*) betr. die intrakardialen bzw. Pulmonalisdrucke (in jenen Höhen entsprechender Hypoxie) wird berichtet. Es fand sich bei älteren Personen nicht die bekannte und bei jüngeren Personen registrierte Pulmonalisdruckerhöhung, sondern überraschenderweise eine Druckminderung in Höhen bis 4000 m. Unsere klinischen Beobachtungen bei Hochbetagten in den großen Höhen der Nordkordillere werden so verständlich.

9. Aus Anlaß der von uns in der Nordkordillere begonnenen Untersuchungen und für den in Angriff genommenen vielleicht höchsten Personenbahnbau der Welt (Pico Bolivar) wurde von der Universidad de Los Andes, dem Gesundheitsministerium (Prof. *Baldó*) und unserem Team gemeinsam ein Höhenlaboratorium zum Studium ärztlicher Fragen des Hochgebirges gegründet.

4. Remarkably good values of cardiac and pulmonary function of vita maxima were noted. In the Yearbook of German Sport, soon to be on the market, one of us has published especial details concerning the aspect of sport and cardiac prophylaxis.

5. A more detailed report is given on observations in a very old person which showed that the vita maxima value of oxygen intake was surprisingly high.

6. Whereas the uptake of protein was low, the uptake of fat was partly below the limit of what is nowadays considered as necessary. The proportion of vegetable fats in these people's diet is in some places low. Among the population are two groups who consume different proportions of heated and unheated fat. For the qualitative analysis of the blood-vessels of old people in the North Cordilleras and in conjunction with the above mentioned functional analysis, special isotopical test-methods were developed.

7. According to the investigations of *Kenter and Loosen* and to our experiences in the Andes, the often disturbing loss of time involved before elderly persons from the towns can adapt themselves to high mountainous conditions, can be shortened by the carrying out of light athletics on the level during the interval.

8. Previous investigations of our investigatory team (*Bolt, Valentin, and Tietz*), on the intracardial pressure and pressure of the arteria pulmonalis (according to the hypoxia at those heights) are reported upon. The results showed that instead of the usual registered increase of pressure in the pulmonary artery, a lessening of pressure was noted at heights of 12000 feet.

9. The university of los Andes and the Ministry of Health *(Prof. Baldó)* established, in cooperation with our team, a special laboratory for investigating medical problems in high mountainous regions. The motive was the start of our investigations in the North Cordilleras and the project of building the highest passenger-railway line in the world (Pico Bolivar).

Wie im 19. Jahrhundert ist heute noch das Andenken an *Alexander von Humboldt,* der, auf der Basis umfassender Studien, wohl zuerst breiteste Kreise in Europa für Venezuela interessiert hat, drüben unvermindert lebendig und ein bedeutender Faktor nicht nur in der wissenschaftlichen Welt. Noch kürzlich hat man eine eindrucksvolle Anlage auf dem ungemein großartigen Gipfelplateau des Avila und angesichts des karibischen Meeres nach *Humboldt* benannt. Vor 30 Jahren, als der eine von uns jenes Land ausgiebig, sozusagen auf den Spuren *Alexander von Humboldts,* bereisen konnte, hatte sich in vielen Teilen nicht viel seit *Humboldts* Zeiten geändert. Um so bemerkenswerter für jeden Arzt ist nun die Entwicklung seitdem, d. h. in den letzten Jahrzehnten. Über diese Entwicklung als Ganzes und die heutige gesundheitliche Situation jenes Landes soll an anderer Stelle, in der venezuelanischen Literatur von uns berichtet werden, und zwar aus der Blickschau venezuelanischer Kollegen unseres Teams aus verschiedenen Teilen des Landes und von Ärzten, welche die medizinischen Fragen von Venezuela mit europäischen Augen sahen. Aus dieser unserer spanischen Publikation soll hier einleitend kurz folgendes resümiert werden: Das wichtigste Ergebnis der dramatischen Bemühungen dieses Landes in der hinter uns liegenden Zeit ist das erstaunliche Zurückdrängen der klassischen Tropenkrankheiten mit Ausnahme einiger weniger. Dies ist in einem Ausmaß erfolgt, daß nunmehr die Tuberkulose, die Krebskrankheiten und vorzüglich die Verschleißkrankheiten von Lunge, Herz und Gefäßen (speziell der Koronar- und Zerebralgefäße) in den Vordergrund der ärztlichen Bemühungen und der Forschung jenes Landes treten. Einige maßgebliche Faktoren der Verschleiß- und Aufbrauchkrankheiten von Herz- und Kreislauf können erst jetzt, d. h. nach Beherrschung der früher in den Tropen so verheerenden Seuchen isoliert und analysiert werden. Diese Gesichtspunkte erscheinen uns außerordentlich wichtig. Sie sind auch zum Verständnis des Nachfolgenden wesentlich. Mit zunehmender Aufschließung des Landes, mit viel intensiverem Verkehr und aus anderen Gründen, erscheinen allerdings einige Tropenkrankheiten wie die Bilharzia und andere stellenweise in Südamerika in leichter Zunahme begriffen und immer noch ein bedeutsames Problem. Zum Beispiel ist auch die Chagaskrankheit mit etwa ½ Million geschätzter, irgendwie affizierter bzw. affiziert gewesener Personen in Venezuela ein beachtlicher Faktor. Kardiologisch sind in dieser Quote vor allem die dekompensierten Fälle, und mehr noch die reinen, ergospirographisch funktionell faßbaren, chronischen Arbeitsinsuffizienzen von großem Interesse. Jedoch sind die maßgeblichen Zentren der Industrie und der Wirtschaft von Venezuela auch von diesen Krankheiten praktisch völlig frei. Jene interessante, z. Z. ebenso für indische und afrikanische Tropenländer stellenweise maßgebliche, Schwerpunktverschiebung ist in Europa in weitesten Kreisen wenig bekannt. Ferner dürfte in Europa die in Venezuela hochentwickelte und von *Baldó* den besonderen Verhältnissen angepaßte Tuberkuloseabwehr und Tuberkuloseforschung, mit Einschluß der Bearbeitung aller Pilzerkrankungen der Lungen in den Tropen, die europäischen Ärzte interessieren.

Wir beschränken uns hier in dieser kurzen Mitteilung auf einen Ausschnitt unserer Untersuchungen und zwar auf das uns jetzt sehr bewegende und dringliche Thema, den **Aufbrauch der Funktionsbreite von Lungen, Herz und Kreislauf in den hochalpinen Gebieten Venezuelas.** Das Studium dieser letzteren Position ist ein recht umfangreiches Arbeitsprogramm, so daß von unseren venezuelanischen Freunden seit langem und konkreter durch *J. Baldó* auf dem IV. Internationalen Herz- und Lungenkongreß des American College of Chest Physicians in Köln 1956 eine Teambildung ins Auge gefaßt war, zu der wir uns alle auf lange Sicht zusammenfinden wollten. Auf die „long term"-Planung kam es besonders an. Was hier vorgelegt wird, ist eine Bemühung auf einem, durch die Unzugänglichkeit der hochalpinen Gebiete, mühevollen Weg. Den äußeren Anlaß für den Beginn der jetzt vorgelegten ersten Etappe der Untersuchungen gab das zügige Fortschreiten des Drahtseilbahnbaues auf den Pico Bolivar mit der größten bisher in der Welt für die Personenbeförderung angestrebten Gipfelhöhe. Durch dieses Projekt, insbesondere durch den schon in wesentlichen Teilen fertiggestellten Lastenaufzug erschienen die genannten Untersuchungen im tropischen Hochgebirge besser als bisher und an anderen Stellen realisierbar.

A. Auswahl einer Bevölkerung des tropischen Hochgebirges für die funktionelle Durchprüfung

Das genannte Problem und auch Fragen der Gerontologie ließen es nützlich erscheinen, eine in großer Höhe lebende und an harte stetige, aber ungebundene — im Gegensatz zur gebundenen Arbeit in den Minen und Erzverarbeitungsbetrieben in anderen hochalpinen Gebieten — Arbeit in der Höhe gewöhnte Bevölkerung möglichst systematisch zu untersuchen. Wir wissen noch wenig über die menschliche Adaptationsbreite in den verschiedenen Jahrzehnten bis ins hohe Alter hinein. Wir wissen nicht, ob und in welchem Umfange stetige schwere Arbeit in Hypoxie schadet oder nicht. Wir kennen kaum die Grenzen der Leistungsentfaltung von Atmung, Herz und Kreislauf bei den verschiedenen Völkern und — das scheint für die praktische Medizin von einiger Wichtigkeit —, wir wissen kaum etwas über die Optima der Bedingungen, welche das Erhalten einer großen normalen Leistungsbreite des Herzens, der Gefäße usw. bis ins hohe Alter ermöglichen. Viele dieser Fragen können kaum tierexperimentell entschieden werden und wir müssen versuchen, durch die Beobachtung vieler Altersgruppen und von Bevölkerungen, welche unter extremen Bedingungen leben, etwas weiter zu kommen[1]).

Das tropische südamerikanische Hochgebirge ist in diesem Zusammenhang besonders interessant, weil die kleinbäuerliche Landwirtschaft mit Einschluß des Ackerbaues und damit die landwirtschaftliche, regelmäßige, stetige, harte, freie, instinktgesteuerte Handarbeit (s. u.) in größere Höhen hinaufreicht als etwa in den Alpen oder im Hochgebirge der Subtropen. Die Nordkordillere Südamerikas erschien in diesem Zusammenhang günstiger als etwa die alpinen Gebirgsmassive Asiens mit kleinerer Wärmeeinstrahlung bei größerer Entfernung vom Äquator. In den von uns untersuchten Hochtälern der Anden geht z. B. der nicht mechanisierte Weizenbau bis auf fast 4000 m. Für bestimmte Fragen der Lebenserwartung erschien uns dieses Gebiet besonders aufschlußreich, weil es, obwohl in den Tropen gelegen, von vielen gefährlichen, den Status der Tropenbevölkerung bisher maßgeblich beeinflussenden Seuchen verschont ist und die Ernährung interessante Besonderheiten zeigt.

Karte angenähert entsprechend den Publikationen der Consejo de Bienestar Rural venezolana

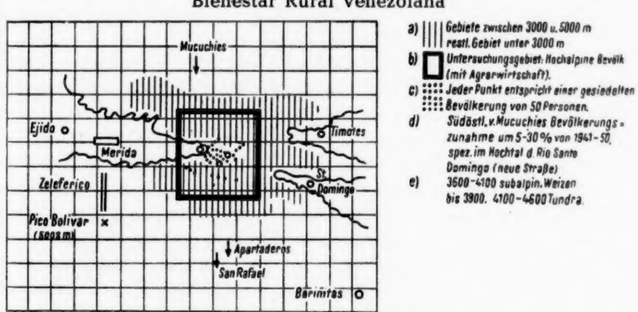


Abb. 1: Geländeplan von Mucuchies

Weiter ist zu erwähnen, daß in diesen Gebieten Fälle von ungewöhnlicher Langlebigkeit und, was noch wichtiger ist, von großer Leistung in hohem Alter vorkommen, und zwar unter Bedingungen, welche uns bisher als Herzaufbrauchfaktoren ersten Ranges erschienen.

B. Gründe für die Aktualität von Alpinismus, Andenismus und für das zunehmende Interesse an den Problemen der Vita maxima. Verschiebung der Schwerpunkte in der medizinischen Höhenforschung

Das lebhafte und breite Engagement der Herzklinik am „Breitensport", besonders am Sport der Älteren, nicht zuletzt am Alpinismus, ferner an den Problemen der chronischen Hypoxie und der Vita maxima mit ihren neuen analytischen Erfordernissen und im Zusammenhang mit den oben angeschnittenen Fragen einer ganz speziellen Präventivmedizin ist erst relativ jungen Datums. Es hat folgende Gründe:

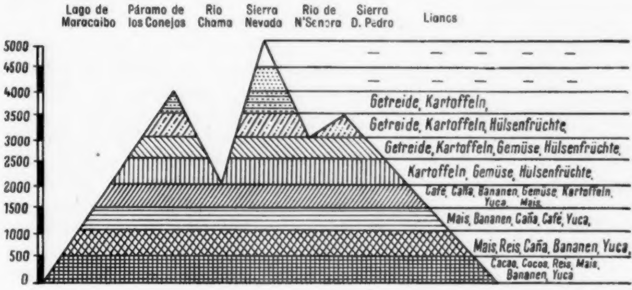


Abb. 2: Landwirtschaftliche Staffelung

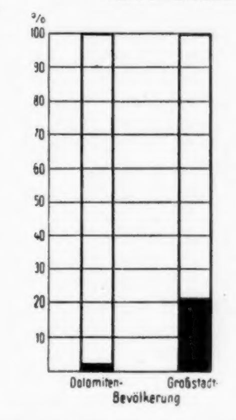


Abb. 3: Staffelung der prozentualen Häufigkeit von Herzbefunden (Cor nervosum fehlte) bei einer Bevölkerungsgruppe in einem Dolomitenhochtal. Untersuchungsreihe dieser Klinik von Heinen Loosen und Giacomo Lombardo. Nach unserer Erfahrung ist jene Quote in den USA-Großstädten vergleichsweise eher noch größer, vor allem durch die vielen Stenokardien.

1. Der Umfang der Zivilisationsschäden in den maßgeblichen Zentren der Verantwortung und Initiative, in den unruhigen Großstädten, neuerdings auch in den Tropengroßstädten, welche früher vielmehr als heute durch ein ausgesprochenes „laisser faire" bestimmt waren, mit einer erschreckenden Flut vegetativ nervöser, meist kardialer Störungen, zwingt den Arzt auf einen neuen Weg. Die Kranken, vor allem die älteren, haben das Gefühl der körperlichen Sicherheit im Hinblick auf die intensive körperliche, berufliche und sportliche Beanspruchung verloren. In einem circulus vitiosus verstärkt diese Unsicherheit wiederum die nervösen Erscheinungen, die Gefäßspasmen usw. und verschlimmert die Konfliktsituationen. Die körperliche Bewegungsarmut erreicht z. B. in den übertechnisierten USA-Städten erstaunliche Grade und führt zum Verlust des „Schonganges des Herzens" (s. *Knipping, Bolt, Valentin* und *Venrath*, Enke Verlag, Stuttgart 1955). Sind die funktionellen Reserven des Herzens zwar reduziert, aber doch nachweislich noch zum Teil intakt, so dürfte die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen körperlicher und geistig-nervöser Beanspruchung im Sinne der griechischen Antike im Heilplan vielleicht das Dringlichste, Einfachste und, wie uns eine langjährige Erfahrung zeigte, das Wirksamste in Ergänzung der medikamentösen, diätetischen und seelischen Behandlung sein. Das gilt für die Prophylaxe des Herzinfarktes und vielleicht auch für gewisse Hypertoniestadien[2]). Es ist schwer, ohne das erst in der jüngsten Zeit entwickelte Rüstzeug der quantitativen Herz- und Lungenfunktionsanalyse im Bereich der Vita maxima, für jene Therapie brauchbare, quantitative funktionelle Anhaltspunkte zu bekommen, und in den vielen kritischen bzw. schwer zu beurteilenden Fällen einen risikolosen, vorsichtigen, aber doch alle Chancen wirklich ausschöpfenden Vorstoß in eine vernünftige, der tatsächlichen Herzsituation angepaßte und streng indizierte Sporttherapie im richtigen Crescendo zu wagen. Was noch sehr fehlt, ist die Beurteilungsbasis der Normalwerte für die Herz- und Lungenleistungsreserven vor allem der Älteren in den verschiedenen Ländern, auch im Hochgebirge.

2. Die lebhafte Entwicklung des Sportes und des olympischen Gedankens färbte auf die Herzklinik ab. Die intakte Herz- und Kreislauffunktion in der Vita maxima hat einen bestimmenden Anteil an der großen Adaptationsbreite des Menschen, welche die olympischen Rekorde und die besten, nun auch auf den Olympiaden

[1]) Nachdem durch Zurückdrängen der Seuchen, Ernährungsverbesserung u. a. die mittlere Lebenserwartung erheblich verbessert wurde, kommt es sehr darauf an, daß die neugewonnenen Jahre, bzw. die Jahre des hohen Alters nicht Jahre des senilen Vegetierens sind. So erscheint denn für die Zukunft die Erforschung der Verschleiß- und Aufbrauchkrankheiten des Herzens und der Gefäße des Herzens, des Zentralnervensystems u. a. ein Arbeitsgebiet erster Ordnung.

[2]) Wir verfügen ebenso wie andere Kliniken über eine lange gute Erfahrung mit der Bewegungstherapie bei „nur arbeitsinsuffizienten" Herzkranken nach abgelaufenen und ausgeheilten Infarktgeschehen. Unsachgemäß disponierte Bewegungstherapie ist bei solchen Kranken natürlich äußerst gefährlich. Meist ist man bei derartigen Kranken erstaunt, was sie bei richtiger Führung noch „können" (J o k l) und was eben die „Peripherie kann".

dekorierten hochalpinen Leistungen so eindrucksvoll, zunächst einmal bei den jungen Menschen, demonstrieren. Wenn es die Olympiade und die Alpinistik nicht gäbe, müßten wir sie als Forschungsmethode erfinden, um eben diese erfreuliche menschliche Adaptationsbreite herausfinden.

3. Indessen ergibt sich beim Ausgleichssport und bei der Sporttherapie in den großen Städten ein wichtiges „handicap". Er wird auf die Dauer zu monoton, wenn man bei Älteren keinen Wettkampf, keine Rekorde und keine schärferen Mannschaftsspiele mehr erlauben kann. Einen größeren Anreiz bieten hingegen das Wandern, bzw. die Jagd im Mittelgebirge und der Alpinismus mit seinen vielen landschaftlichen Varianten und mit der großen Möglichkeit, individuell zu dosieren, von kleinen Anstrengungen bis zu den imponierenden alpinen Leistungen, die wir auch noch bei sehr vielen 80jährigen und Älteren (s. u.) feststellen konnten (S. die Untersuchungen von *Heinen und Loosen* aus unserer Klinik). Mißlich ist es für den Arzt bei seinen therapeutischen Dispositionen im Interesse des Kranken bzw. des älteren Prophylaktikers aus der Stadt, daß die Akklimatisation bei diesem Personenkreis und das vorsichtige Hochtrainieren im Gebirge einen großen Zeitbedarf haben. In einem kurzen Urlaub von wenigen Wochen kommt der ältere Städter also kaum zu stärkeren und vor allem interessanteren alpinen Aufgaben, welche das Durchhalten der Bewegungstherapie psychologisch so sehr erleichtern. In diesem Zusammenhang ist eine vorangehende Feststellung von *Loosen und Kenter* aus dieser Klinik von Interesse, daß man durch vorangehende vorsichtige Leichtathletik, besser als man sich bisher vorstellte, das Risiko für die alpine Beanspruchung älterer Städter mindern, ja selbst bei Herzspastikern ausschalten kann, und zwar ohne den großen Zeitbedarf für das richtige langsame Crescendo, der bisher kaum bei Älteren in gewissen Höhen zu umgehen war. Unsere Erfahrungen in den Anden im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen haben die Angaben von *Loosen und Kenter* bestätigt. Die praktischen Konsequenzen jener Handhabe auch für tropische Hochgebirge ganz allgemein und speziell für gewisse Planungen in der Nordkordillere liegen auf der Hand.

Für die Bewegungstherapie und die Bewegungsprophylaxe bei Älteren scheint also das Alternierenlassen von vorsichtiger Leichtathletik und Bergwandern bzw. Alpinismus eine zweckmäßige Kombination, wenn man nicht, wie bisher so oft, erleben will, daß nach guten Vorsätzen und einem guten Anfang die ganze bewegungstherapeutische Planung wegen zu großer Monotonie der Sportart und des Milieus wieder einschläft[3]). Der Anreiz der alpinen Zielsetzung erleichtert das Durchhalten der u. U. monotonen Leichtathletik in der Ebene in den Zeiten zwischen den Ferien. In schwer zu beurteilenden Fällen, vor allem bei Älteren, lohnt es sich, vor den bewegungstherapeutischen Dispositionen die Herz- und Lungenleistungsreserven ergospirographisch auszutesten. Nebenher ist der Bergsport in anderer Hinsicht für den Arzt interessant. Es gibt viele abgespannte Intellektuelle, welche sich nur im Hochgebirge optimal erholen und die eben nicht nur die sportliche Ausarbeitung, sondern auch den Hypoxieanreiz des Hochgebirges brauchen.

4. Daneben sind natürlich in diesem Zusammenhang viele theoretische Probleme der Höhe von klinischem Interesse, aber weniger das Verhalten jüngerer gesunder Personen in großer Höhe, welches so ausgiebig von den vielen Luftwaffenforschungszentren der hochgerüsteten Staaten untersucht wurde. Es besteht darüber eine fast unübersehbare Literatur. Für Klinik und praktische Medizin ist das bisher nur wenig studierte spezielle Verhalten der Älteren ebenso wichtig. Das gilt in gleicher Weise für die zivile Luftfahrt. Durch die Raketenentwicklung wird vielleicht später der Einsatz bemannter Flugzeuge für technische und militärische Zwecke, also die Beanspruchung jüngerer Personen, zurückgedrängt, während die zivile Luftfahrt und damit das Verbringen älterer Personen in große Höhe sich sicher weiterhin rapide ausbreitet. Die Herz- und Lungenleistungsreserven, die Diffusionsgrenzen, die Zentrenempfindlichkeit, die Reaktion des Pulmonalisdruckes, die Gewebsclearance Älterer und zwar vergleichsweise Älterer in der Ebene und Älterer in der „Höhe" wurden daher von uns untersucht, soweit die schwierigen äußeren Bedingungen es zuließen. Wir verweisen zunächst auf einige, die voralpine Studie vorbereitende Untersuchungen aus unserem Arbeitskreis von *Bolt, Valentin und Tietz* über das Verhalten des Pulmonalisdruckes bei älteren Personen in Hypoxiegraden, welche etwa einer Höhe von 3000 bis 4000 m entsprechen. Bis zu 4000 m fand sich überraschenderweise bei unseren älteren Probanden nicht die von *Cournand u. a.* für Normalpersonen beschriebene Drucksteigerung in der Pulmonalarterie, sondern die Druckwerte fielen ab und stiegen bei Rückkehr zur Meeresspiegelhöhe wieder an. Tab. 1: *Bolt, Valentin und Tietz.*

5. Am Rande interessieren uns schließlich generelle Probleme des Spitzen- und Breitensportes. Kann man durch Arbeit und Sport in Höhe die leichtathletischen Leistungen grundsätzlich verbessern, wie *Diem* vermutet?

C. Begründung eines Zentrums für die medizinische Höhenforschung und für die praktische Herzprophylaxe in der südamerikanischen Nordkordillere

Das erste Inangriffnehmen der oben skizzierten Aufgaben und insbesondere der Bau des Teleferico auf dem Monte Bolivar, welcher im Augenblick schon große Personenkreise, Trainierte und Untrainierte verschiedener Altersstufen in großen Höhen zum Einsatz bringt, waren die Veranlassung, in Merida und in unserem Stützpunkt Mucuchies im Zentrum der bewohnten Hochtäler (3000 bis 4000 m) zunächst einmal Rüstzeug der modernen Herz- und Lungenfunktionsdiagnostik zu installieren. Nach Fertigstellung jener höchsten, bisher in Angriff genommenen Personenseilbahn und der entsprechenden Unterkünfte mit ausreichenden Möglichkeiten für Leichtathletik, Bergwandern usw. in verschiedenen Höhen ist anzunehmen, daß die Bedeutung des Bezirkes um Merida — vor allem benachbarter Hochtäler mit relativ mildem Klima — als Sportzentrum und Prophylaxegebiet noch zunehmen wird. Wenn man davon ausgeht, daß das große landschaftliche Erlebnis einen wichtigen Rehabilitationsfaktor darstellt, so ist der nördliche, ungemein sonnenreiche Teil der Kordilleren bis nach Kusko herunter auch für die Erholungssuchenden aus ferneren Ländern, z. B. aus den USA äußerst attraktiv. Unmittelbar südlich von Merida, in der Zone von Ejido, ist die Lufttrockenheit beträchtlich. Diese weniger hohe Zone ist für die Behandlung der chronischen Emphysembronchitis in Betracht zu ziehen. Im übrigen wird auf das oben Gesagte über den Einbau der vorsichtigen, aber ernsthaften alpinen Betätigung in die Bewegungstherapie und die Herzprophylaxe bei den Herzspastikern, bei Infarktgefährdeten und Älteren ver-

[3]) Jeder Arzt kennt Kranke in der Großstadt, die bei extremer Bewegungsarmut (s. o.) eine vernünftige Änderung ihres Lebensstiles in diesem körperlichen Sinne dringend nötig hätten und die selbst eine sehr bescheiden dosierte vernünftige Bewegungstherapie als unerträglich ablehnen. Die Zahl derartiger Kranker nimmt ab. Aber viel mehr Kranke muß man von törichten Übertreibungen der Bewegungstherapie abbringen, vor allem im Gebirge. Die großartige alpine Landschaft gibt stärkste Bewegungsimpulse.

Tab. 1: Druckwerte in der Pulmonalarterie in Ruhe und bei O_2-Mangelbelastung älterer Personen. Untersuchungen in dieser Klinik von Bolt, Valentin und Tietz, s. auch Arch. Kreisl.-Forsch., 27 (1957), S. 28.

	Ruhewert mm Hg	Kontrolle mm Hg	1000 m Höhe	2000 m Höhe	3000 m Höhe	4000 m Höhe	Ruhewert 2′ später	5′ später
1	18,0/8,2	21,2/11,4	11,4/4,4	11,4/4,9	11,4/4,9	8,2/3,3	3,3/2,5	4,1/1,6
2	27,5/11,0	27,5/9,2	25,8/7,4	27,5/9,4	22,0/7,4	16,6/6,4	29,4/7,4	29,4/7,4
3	19,3/8,3	23,0/11,9	15,6/5,5	20,2/9,2	20,1/11,9	20,3/10,8	14,7/6,5	—
4	20,9/9,3	20,7/7,8	21,7/8,5	21,7/10,1	20,1/9,3	21,7/10,1	20,9/10,1	24,8/11,6
5	7.8	7,4	6,5	6,5	7,4	4,9	6,9	9,0
	Kapillardruck							
6	32,7/14,7	29,4/10,9	30,3/10,6	30,3/10,6	27,8/11,4	27,8/11,4	16,4/9	—
7	34,3/16,4	37,6/21,2	31,0/15,2	34,3/15,5	24,6/11,5	21,2/11,4	34,3/13,5	34,3/9,8
8	11,8	10,3	8,8	8,8	8,8	8,7	10,3	—
	Kapillardruck							
9	34,3/16,4	37,6/21,2	31,0/15,5	34,3/15,5	24,6/11,4	21,2/11,4	34,3/13,5	34,3/9,8

wiesen. Siehe auch das an anderer Stelle über den „Schongang des Herzens", wie wir das genannt haben, Ausgeführte. (*Knipping und Loosen*, Herztherapie, Stuttgart 1957.)

D. Einiges zur speziellen Situation der Andenbewohner in dem untersuchten Distrikt.

Wenn auch die Viehwirtschaft in diesen Gebieten zwischen 3000 und 4000 m einen maßgeblichen Anteil der Ernährungsbasis liefert, so haben doch viele der kleinen Landwirte irgendwelche Ackerparzellen dort oben in Bearbeitung (Weizen, Kartoffel, Mais usw.). Das ist für die Beurteilung der arbeitsmäßigen Beanspruchung der untersuchten Bevölkerung natürlich beachtlich, um so mehr als in diesen Höhenlagen der Motorpflug überhaupt nicht, und der vom Tier gezogene Pflug kaum in Frage kommt. Auch die Betreuung des Groß- und Kleinviehs ist sehr strapazierend, da die Tundra- und Weidebezirke nur wenig tragen, weit auseinanderliegen und weil Steinschlag und Steilwinkel groß sind. Da es keinen eigentlichen Winter gibt, entfällt allerdings das Heumachen. Dafür ist der Anmarsch zu den Dörfern und Feldern ungewöhnlich anstrengend und bedeutet auch für die Schulkinder die Überwindung erheblicher Höhen. Bestenfalls verfügt der Landwirt in diesen Höhenbezirken über einen Esel oder ein Pferd zum Reiten. (Schluß folgt.)

Aus der Tuberkulosedivision des Gesundheitsministerium in Venezuela (Prof. Dr. med. Ignasio Baldó), aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln (Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. W. Knipping) und aus dem Sanatorio Venezuela, Abt. für Herz- und Lungenfunktionsdiagnostik (Dr. med. M. Hartung) Mérida.

Die Entwicklung der Tropenmedizin in den letzten 100 Jahren

von E. G. NAUCK

Zusammenfassung: Erst durch das Mikroskop in Händen von Männern, wie *Virchow*, *Pasteur*, *Koch* u. a., wurde die Tropenmedizin aus dem Bereich abergläubischer Vorstellungen emporgehoben auf die wissenschaftliche Ebene, auf der sie durch Entdeckung der tierischen Erreger der Bilharziose, der Filariose, der Malaria, des Gelbfiebers, Maltafiebers, der Schlafkrankheit und der Cholera rasche Fortschritte machte. Infolge der Bedürfnisse des Kolonialismus wurden mehr und mehr Geldmittel für Reisen zur Erforschung der Epidemiologie tropischer Krankheiten flüssig, und durch Gründung von Forschungsinstituten und Schulen für Tropenärzte, von tropenmedizinischen Gesellschaften, Büchern und Zeitschriften wurden steigend Möglichkeiten für die Sanierung der Tropen geschaffen. Trotz des Verlustes seiner Kolonien im ersten Weltkrieg blieb Deutschland in der Tropenmedizin, und besonders auf deren pharmakologischer Seite, führend. Dafür zeugen Arzneimittel, wie Tryparsamid, Bayer 205, Plasmochin, Atebrin, Antimon- und Yatrenpräparate, Pentamidin, Resochin, Paludrin u. v. a. Für den Kampf gegen die Brutstätten der Parasiten eröffnen die modernen Kontaktinsektizide neue Möglichkeiten, die in der Hand der WGO vielleicht zur Ausrottung der wichtigsten Tropenkrankheiten führen werden.

Summary: Research on tropical diseases was first raised above superstitious ideas on to a scientific level by the employment of the microscope in the hands of such men as *Virchow*, *Pasteur*, *Koch*, and others. Great advances were achieved by discovery of the animal causative organisms of bilharziosis, of filariasis, of malaria, of yellow fever, of maltafever, of sleeping sickness, and of cholera. Thanks to colonization, more and more money became available for journeys for research on the epidemiology of tropical diseases. The establishment of research institutes and training centres for doctors, unions for tropical medicine, books and scientific papers all helped towards the sanitation of the tropics. In spite of losing her colonies after the first world war, Germany remained the leading country in tropical medicine, especially in the pharmacological field. The proof lies in such remedies as tryparsamid, Bayer 205, plasmochin, atebrin, antimony- and yatren-preparations, pentamidin, resochin, paludrin, etc. The modern contact-insecticides opened up new possibilities in the combat against parasite hotbeds which, in the hands of the WHO, may one day lead to extermination of the most dangerous tropical diseases.

Die **Tropenmedizin** konnte sich als Lehre von den Krankheiten der warmen Länder erst in Verbindung mit den Fortschritten naturwissenschaftlicher Erkenntnisse zu einem selbständigen Zweig der Heilkunde entwickeln. Alte Vorstellungen über die Einwirkung des „mörderischen" Tropenklimas oder über geheimnisvolle „Miasmen" mußten dem Verständnis dafür weichen, daß die Gesundheit des Tropenbewohners vor allem durch diesen Gebieten eigene Infektionskrankheiten bedroht war. Das Klima war, wie man bei vielen „Tropenkrankheiten" feststellte, nicht die unmittelbare Krankheitsursache. Klimafaktoren, Umweltbedingungen und allgemeine Lebensverhältnisse schafften erst für eine Übertragung der Infektion notwendige Voraussetzungen und förderten die Ausbreitung der „tropischen" Seuchen. Es stellte sich außerdem heraus, daß Krankheiten, die im gemäßigten Klima in früheren Zeiten zu schweren Epidemien geführt hatten, wie Pest, Cholera, Pocken, Lepra, sich immer mehr auf tropische Gebiete beschränkten. Gesundheitsfürsorge, Besserung der Wohn- und Ernährungsverhältnisse, allgemeine Hygiene und Einführung von Schutzimpfungen, Maßnahmen zur Hebung des wirtschaftlichen und sozialen Niveaus in Verbindung mit der im 19. Jahrhundert einsetzenden industriellen Revolution und der Ausweitung des Welthandels hatten in den fortgeschrittenen Ländern diese gefährlichen Seuchen zum Verschwinden gebracht, während sie in den Tropen bestehen blieben oder sich immer wieder epidemisch ausbreiten konnten.

Vor 100 Jahren fehlten noch alle wesentlichen Grundlagen für das Verständnis ätiologischer Zusammenhänge, und es ist nicht verwunderlich, daß damals über Wesen und Ursache der Tropenkrankheiten unklare Vorstellungen herrschten. Die von *Virchow* begründete pathologische Betrachtungsweise, die Verwendung des Mikroskops als diagnostisches Hilfsmittel und die naturwissenschaftliche Methodik, die in der Mitte des vorigen Jahrhunderts das spekulativ-naturphilosophische Denken ablöste, wurden auch für die Tropenmedizin zum Ausgangspunkt einer richtigen Deutung von Krankheitserscheinungen und -ursachen. Die Entdeckungen von *Pasteur* und *Koch*, die Lehre von den krankheitserzeugenden Mikroorganismen waren für die Entwicklung der Tropenmedizin entscheidend. Medizinische Zoologie und Parasitologie ließen Spezialfächer entstehen, die als Helminthologie, Protozoologie und Entomologie für die tropenmedizinische Forschung ebenso unentbehrlich wurden wie die Bakteriologie, die Immunitätslehre und die Chemotherapie.

Auf dem Gebiet der **tierischen Parasiten** waren bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wesentliche Beiträge geliefert worden. *Leukart*, der eine neue Systematik und Klassifikation begründete, beschäftigte sich bereits eingehend mit Parasiten, die den Tropenmediziner interessieren. Seine Untersuchungen waren in vieler Hinsicht richtunggebend für die spätere parasitologische Forschung. In das Jahr 1851 fällt die bahnbrechende Entdeckung von *Bilharz*, dem es in Ägypten gelungen war, das Schistosoma haematobium als Erreger der später nach ihm benannten

Bilharzia-Krankheit zu finden. In den siebziger Jahren führte *Patrick Manson* in China seine klassischen Studien über die von *Lewis* schon 1870 entdeckte „Filaria sanguinis hominis" durch. *Manson* konnte die Periodizität im Erscheinen der Mikrofilarien im Blut klären, den Entwicklungsgang der Parasiten (Wucheria bancrofti) aufdecken und beweisen, daß Culex fatigans als Überträger diente. Hakenwürmer waren schon 1838 von *Dubini* bei der Sektion eines im Mailänder Krankenhaus gestorbenen Patienten entdeckt und von anderen parasitischen Würmern unterschieden worden. Aber erst *Looss*, der in den Jahren 1893—1914 in Kairo wirkte, kam durch einen Zufall darauf, das Eindringen von Ankylostomenlarven an sich selbst zu studieren und ihre Wanderung im befallenen Organismus experimentell nachzuweisen.

Die Erforschung der Malaria nahm im Jahre 1880 ihren Anfang, als der Franzose *Laveran* bei Untersuchungen in Algier Parasiten im Blut von Malariakranken fand, deren verschiedene Arten, Plasmodium vivax, malariae und falciparum durch italienische Forscher, *Grassi* und *Golgi*, definiert wurden. Die schon von *Manson* vermutete Übertragung der Malaria durch Stechmücken der Gattung Anophelia wurde 1897 von *Ronald Ross* erwiesen. Die endgültige Aufklärung des gesamten Entwicklungszyklus blieb allerdings späteren Untersuchungen vorbehalten, die erst in neuester Zeit durch die Entdeckung der exoerythrozytären Stadien *(Shortt und Garnham)* ihren Abschluß fanden. Das Verdienst eines kubanischen Arztes, *Carlos Finlay* der zu den Pionieren der Tropenmedizin gehört, war es, schon 1881 erkannt zu haben, daß das Gelbfieber durch Aedes aegypti übertragen wird — eine Entdeckung, die 1909 von einer amerikanischen nach Habana entsandten Kommission bestätigt wurde und schon damals die Einleitung großzügiger Sanierungsmaßnahmen ermöglichte.

1896 fand *David Bruce*, der sich schon 1887 durch die Entdeckung des Erregers des Maltafiebers verdient gemacht hatte, Trypanosomen als Erreger der in Afrika bei Rindern weit verbreiteten Nagana und stellte fest, daß die Infektion durch die Tsetsefliege, Glossina morsitans, übertragen wird. Die Erforschung der afrikanischen Schlafkrankheit begann erst 1901 mit der Entdeckung von Trypanosoma gambiense im Blut eines fieberkranken Europäers durch *Forde und Dutton* und durch den *Castellani* 1902 geglückten Nachweis von Trypanosomen im Liquor von Schlafkranken. In den folgenden Jahren wurde die Entwicklung der Trypanosomen in den übertragenden Glossinen, vor allem auch durch Arbeiter der deutschen Schlafkrankheitsexpedition unter *Kleine*, geklärt. *Robert Koch* unternahm wiederholte Forschungsreisen nach Afrika, nachdem er im Auftrage der Britischen Regierung 1896 zum Studium der Rinderpest nach Süd- und Ostafrika gereist war. Er nahm an den Untersuchungen über Schlafkrankheit und Malaria lebhaften Anteil und beschäftigte sich in dieser Zeit eingehend mit verschiedenen Problemen der Tropenmedizin und mit den Gesundheitsverhältnissen in den Tropen. Zu den für die Tropenmedizin bedeutungsvollen Fortschritten der bakteriologischen Forschung gehörte die Entdeckung des Vibrio cholerae durch *Koch* (1883) und des Pesterregers durch *Kitasato und Yersin* (1894). Ausgedehnte Untersuchungen bezogen sich in dieser Zeit auf die Amöbenruhr, bei der *Loesch* schon 1875 Amöben gefunden hatte, deren pathogene Bedeutung aber lange Zeit umstritten blieb.

So war bei der Mehrzahl der Tropenkrankheiten etwa um die Jahrhundertwende die Ätiologie und Übertragungsweise geklärt. Es folgten weitere Entdeckungen der Erreger oder Überträger bei dem afrikanischen Rückfallfieber, Kala-Azar und den Hautleishmaniasen, der südamerikanischen Trypanosomiasis, oder Chagas-Krankheit, den tropischen Mykosen. Nur die Virus- und Rickettsienforschung sollte erst in späteren Jahren zu einer eingehenderen Kenntnis unbekannter oder nicht näher definierter Krankheitsbilder führen und die Isolierung und Erforschung der Erreger dieser auch für die Tropen wichtigen Krankheitsgruppen ermöglichen.

Aus den in Streiflichtern skizzierten Fortschritten bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts ist deutlich zu erkennen, daß die **ätiologische** und **epidemiologische Erforschung** der den Tropenärzten in ihren klinischen Erscheinungsformen bekannten Krankheiten im Vordergrund stand. Den gewonnenen Erkenntnissen über die Krankheitsursache sollten Maßnahmen der Behandlung und Verhütung folgen. In jener Zeit waren es kolonialpolitische Interessen und Bestrebungen, tropische Gebiete für den überseeischen Handel zu erschließen, die den Kolonialmächten die Verpflichtung auferlegten, auch die gesundheitliche Fürsorge für die in den Kolonien lebenden Kaufleute, Pflanzer und Regierungsbeamte ebenso wie für die eingeborene Bevölkerung zu übernehmen. Die Erhaltung und Sicherung des Kolonialbesitzes war nicht nur von diplomatischen, militärischen und wirtschaftlichen Überlegungen abhängig, sondern auch eine Frage der Gesundheitspflege und Seuchenbekämpfung. Die Zukunft der Kolonien wurde zu einem wesentlichen Teil von der Organisation des ärztlichen Dienstes und von sanitären Maßnahmen bestimmt. Kolonisation, Erschließung und Besiedlung der Tropenländer machten den Kampf gegen die herrschenden Krankheiten zu einer Notwendigkeit und wurden zu einem wesentlichen Faktor in der Entwicklung der Tropenmedizin.

Vor 1890 hatten sich die zentralafrikanischen Gebiete dem Europäer noch kaum geöffnet. Es gab keine Laboratorien oder Krankenanstalten, die in der Lage gewesen wären, in größerem Umfang Untersuchungen durchzuführen oder Forschungen zu betreiben, vor allem fehlte es an Hilfsmitteln, Ausrüstung und Personal. Im Fernen Osten waren einzelne europäische Forscher tätig, wie *Baelz* in Japan oder *Manson* in China, die sich mit Tropenkrankheiten beschäftigten und sich um die Errichtung von Medizinschulen verdient machten. In Südamerika zeigten sich in verschiedenen Ländern Anfänge tropenmedizinischer Forschung und seuchenhygienischer Maßnahmen, wie z. B. in Habana *(Finlay)*, Panama *(Gorgas)*, Brasilien *(Oswaldo Cruz)*. In den europäischen wissenschaftlichen Zentren war man in dieser Zeit bestrebt, Expeditionen auszurüsten und Gelehrte von Weltruf mit Forschungsaufträgen in die Tropen zu entsenden. Die Aktivität in der Erforschung der Tropenkrankheiten wurde noch dadurch gefördert, daß in Europa die ersten Institute für Tropenmedizin begründet wurden, als Zentren tropenmedizinischer Forschung und als Ausbildungsstätten für Kolonialärzte. Fast gleichzeitig mit den in London und Liverpool eröffneten englischen Tropenschulen wurde im Jahre 1900 das Hamburger **Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten** durch *Bernhard Nocht*, einem Schüler von *Robert Koch*, ins Leben gerufen. *Bernhard Nocht* war nach der Choleraepidemie von 1892 als Hafenarzt nach Hamburg gerufen worden, und es gelang ihm und seinen Mitarbeitern, das Institut in kurzer Zeit zu einer Lehr- und Forschungsstätte von internationalem Ruf zu entwickeln. In Europa folgte die Gründung von Tropeninstituten in Antwerpen, Amsterdam und Lissabon. Das immer größer werdende Untersuchungsmaterial wurde nicht nur in diesen Instituten verarbeitet, es entstanden auch in den Tropen, besonders in den afrikanischen Kolonien, besser ausgestattete Laboratorien und Institute, die praktische Arbeit leisten und Forschungsaufgaben übernehmen konnten oder die von den europäischen Instituten oder wissenschaftlichen Gesellschaften mit Unterstützung der Regierungen entsandten Expeditionen als Basis dienten.

Die Tropenmedizin schloß sich zu wissenschaftlichen Gesellschaften zusammen, sie verfügte über eigene Zeitschriften und besaß schon in dieser Zeit zusammenfassende Darstellungen und Lehrbücher, darunter deutschsprachige **Publikationen** *(C. Mense:* Hygienische und medizinische Beobachtungen im Kongogebiet; *H. B. Scheube:* Die Krankheiten der warmen Länder), vor allem aber das englische Standardwerk *„Manson's* Tropical Diseases", dessen 1. Auflage 1898 erschienen war. In Deutschland wurde bereits 1897 das „Archiv für Schiffs- und Tropenkrankheiten" gegründet, das dem Hamburger Tropeninstitut und der 1907 ins Leben gerufenen „Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft" als Publikationsorgan dienen sollte. In dieser Epoche des Aufblühens und der Entfaltung der tropenmedizinischen Forschung und Lehre konnten sich auch die deutschen Tropenmediziner in eigenen Kolonialgebieten und in den wissenschaftlichen Abteilungen des Tropeninstitutes erfolgreich betätigen und wesentliche Beiträge liefern. Die Tropenärzte der älteren Generation — *H. Ziemann, F. K. Kleine, R. Ruge, A. Plehn, C. Mense, W. Schüffner u. a.* — standen in enger Verbindung mit dem Hamburger Tropeninstitut, dem unter der Leitung von *Nocht*, als dem Exponenten der deutschen Tropenmedizin, Mitarbeiter

wie *Fülleborn, Giemsa, Schaudinn, von Prowazek, Mühlens, Mayer, da Rocha Lima, Martini, Reichenow,* angehörten.

In den Jahren 1904—1914 waren in Afrika durch englische, deutsche, französische, belgische, portugiesische Forscher gerade auf dem Gebiete der **Schlafkrankheit** entscheidende Fortschritte erzielt worden. Die „Sleeping-Sickness-Commission" setzte ihre Arbeiten unter der Leitung von *Sir David Bruce* in Uganda und im Nyassaland fort. Gleichzeitig arbeitete eine englische Expedition in Nord-Rhodesien und die deutsche Schlafkrankheitsexpedition unter *Kleine* in Ostafrika. In Brazzaville errichteten die Franzosen das „Institut Pasteur de l'Afrique Equatoriale Française" unter der Leitung von *Roubaud,* dem später andere Institute in Bamako, Dakar, Madagaskar und in Ostasien folgten. In Leopoldville entstand ein belgisches Institut, an dem *Broden,* später *Rodhain,* wirkten. Unter *Sir Arnold Theiler* entwickelte sich in Oderstepoort ein Zentrum veterinärmedizinischer Tropenforschung.

Der erste Weltkrieg bedeutete für die Entwicklung der Tropenmedizin einen Rückschlag. Die Unterbrechung fruchtbarer internationaler Zusammenarbeit mußte sich nach dem Verlust eigener Betätigungsmöglichkeiten in den Schutzgebieten für die deutsche tropenmedizinische Forschung nachteilig auswirken, wenn auch das Hamburger Tropeninstitut erhalten blieb und seine Tätigkeit fortsetzen konnte. Auch andere Institute und Laboratorien beschäftigten sich weiterhin in Deutschland mit parasitologischen und tropenmedizinischen Fragen.

In den Jahren nach dem Kriege begann für die Tropenmedizin eine neue Epoche, die durch große **Fortschritte in der Therapie** der Tropenkrankheiten gekennzeichnet ist. In Fortführung der von *Ehrlich* begründeten Chemotherapie gelang es amerikanischen Forschern im Rockefeller-Institut schon 1919, neue organische Arsenpräparate herzustellen, die sich im Tierversuch gegenüber Trypanosomen als wirksam erwiesen und die Einführung des Tryparsamids anstelle des in seiner toxischen Wirkung gefährlichen Atoxyls zur Behandlung der Schlafkrankheit ermöglichte. Fast gleichzeitig wurde in den Bayer-Laboratorien in Elberfeld das Trypanosomenmittel „Bayer 205", ein Harnstoffderivat, entdeckt und in den Jahren 1921—1923 am Tropeninstitut in Hamburg und durch *Kleine* in Afrika erprobt. Damit war ein synthetisches Mittel gefunden, das im Frühstadium in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Heilwirkung zeigte und auch für eine prophylaktische Anwendung geeignet war, weil es nur langsam ausgeschieden wurde. Systematische Durchuntersuchung der Bevölkerung und Massenbehandlung stellten die Bekämpfung der Schlafkrankheit auf neue Grundlagen.

Eine entscheidende Wandlung erfuhr die Therapie der Malaria durch die Einführung von synthetischen Mitteln, die gleichfalls durch die deutsche chemisch-pharmazeutische Industrie in den Bayerwerken entwickelt wurden: das 1926 durch *Schulemann* synthetisierte Plasmochin und das 1931 von *Mietzsch und Mauss* gefundene Atebrin. Die schon früher entdeckte spezifische Wirkung des Antimon bei Kala-Azar sicherte in einem hohen Prozentsatz die Aussicht auf Heilung, konnte aber bei Verwendung organischer Antimonpräparate noch verbessert werden. Einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie der Amöbenruhr bedeutete auch die Einführung eines Chinolinderivates, des Yatren.

Die in den Jahren zwischen den Weltkriegen erfolgreich entwickelte Chemotherapie der Tropenkrankheiten setzte auch weiterhin ihren Siegeszug fort. Für die Behandlung der Schlafkrankheit stehen heute außer dem Tryparsamid und Bayer 205 aromatische Diamidine zur Verfügung, unter denen sich das Pentamidin bewährt hat. In der Malariatherapie hat sich die Behandlung mit Resochin (Chloroquine) und Primaquin durchgesetzt, wenn auch andere synthetische Mittel wie das Paludrin (Proguanil) und Daraprim (Pyrimethamin) Beachtung finden, besonders in der medikamentösen Prophylaxe. Für eine spezifische Behandlung der Amöbiasis wird außer Emetin und Yatren neuerdings auch Resochin verwendet, ebenso Sulfonamide und antibiotische Mittel, durch deren Einwirkung auf die Begleitflora eine indirekte Beeinflussung der Amöbeninfektion zu erwarten ist. Ausgezeichnet bewährt haben sich die Sulfonamide bei der bazillären Dysenterie.

Die Anwendung von Sulfonamiden und antibiotischen Mitteln hat in der Pestbehandlung zu beachtlichen Erfolgen geführt, und schließlich besitzen wir in den Sulfonderivaten, besonders Promin und Diazon und den Thiosemicarbazonen Mittel, die bei der Lepratherapie eingesetzt werden können. Hervorragend bewährt hat sich die Behandlung der Frambösie mit Depotpenicillin, ebenso wie die antibiotische Therapie bei Rückfallfieber und Rickettsiosen.

Ein Fortschritt in der Behandlung tropischer Wurmkrankheiten ist die erst in jüngster Zeit möglich gewordene Chemotherapie der Filariosen, nachdem von amerikanischen Forschern wirksame Piperazinverbindungen entdeckt wurden, die unter dem Namen Hetrazan in den Handel gelangt sind. Zu den bei der Bilharziose verwendeten dreiwertigen organischen Antimonverbindungen ist das Miracil D getreten, das den Vorzug oraler Anwendung besitzt. Unter den gegen Hakenwürmer eingesetzten Anthelminthica werden außer Oleum chenopodii Tetrachloräthylen und Hexylresorcin verwendet.

Zu den wichtigsten Ereignissen der Zeit nach dem ersten Kriege gehört die im Jahre 1925 gelungene Übertragung des **Gelbfiebervirus** auf empfängliche Rhesusaffen. Durch die von einer amerikanischen Kommission der Rockefeller Foundation an der afrikanischen Westküste unternommenen Untersuchungen wurde eine neue Ära der Gelbfieberforschung eingeleitet, die zu großen Erfolgen führen sollte. Der mit dem Nobelpreis ausgezeichnete amerikanische Forscher *Max Theiler* entwickelte neue Methoden der Immunitätsprüfung im Mäuseversuch, die es gestatteten, die Ausbreitungsgebiete des Gelbfiebers in Amerika und Afrika genau zu umreißen. Nach jahrelangen mühevollen Versuchen gelang es, wirksame Impfstoffe zu gewinnen, die einen zuverlässigen Schutz gegen Gelbfieber verleihen und sowohl in den endemischen Zonen als auch im internationalen Reiseverkehr in großem Umfange angewendet werden. Auch für die Bekämpfung der Gelbfiebermücke, Aedes aegypti, ergaben sich neue wirksame Methoden.

Die Entdeckung der zu den chlorierten Kohlenwasserstoffen gehörenden **Kontaktinsektizide** (DDT, BHC, Dieldrin u. a.) wurde nicht nur von allergrößter Bedeutung für die Bekämpfung des Gelbfiebers, sondern auch bei Malaria, Schlafkrankheit, Leishmaniasen, Fleckfieber, Pest. In vielen Gebieten wurden durch die Anwendung dieser wirksamen Mittel ausgezeichnete Erfolge erzielt. Vor allem war damit eine neuer Weg der Malariabekämpfung beschritten, der in einigen Ländern zu einer vollständigen Beseitigung der Malaria geführt hat. Allerdings hat sich in den letzten Jahren gezeigt, daß eine lang dauernde Anwendung der Insektizide zu der Entstehung resistenter Insektenpopulationen führen kann, und es besteht die Gefahr, daß die Resistenz gegenüber den angewendeten Mitteln in manchen Gebieten den Erfolg der Bekämpfung in Frage stellen wird.

Die Intensivierung der Bekämpfungsprogramme in weltweitem Maßstab mit dem Ziel einer **Ausrottung der Malaria** wird in verstärktem Maße durch die Weltgesundheitsorganisation gefördert. Auch bei der Bekämpfung anderer als Volksseuchen wichtiger Tropenkrankheiten — Treponematosen, Lepra, Wurminfektionen — besteht die Tendenz, die Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der internationalen Kinderhilfe der Vereinten Nationen (UNICEF) in Anspruch zu nehmen und die Projekte der einzelnen Länder durch Entsendung von Experten, Ausbildungsstipendien, regionale und internationale Konferenzen sowie durch materielle Hilfe in globalem Umfang zu unterstützen.

Wohl stehen einige der wichtigsten Tropenkrankheiten — gegenwärtig vor allem die Malaria — im Vordergrund gemeinsamer Interessen. Aber auch organisatorische Fragen des Gesundheitswesens im allgemeinen finden zunehmend Beachtung. Zu den großen gesundheitlichen Problemen der Tropen gehören heute nicht nur spezifische Tropenkrankheiten, für deren Bekämpfung wirksame Mittel bereitstehen, sondern auch die kosmopolitisch auftretenden Krankheiten, besonders die Tuberkulose und Fragen der allgemeinen Hygiene. Vor allem aber bestehen in den meisten Tropenländern ernste Sorgen um die Ernährung und die Verhütung von Ernährungsschäden, die gerade im Kindesalter und in Verbindung mit parasitären Krankheiten von allergrößter Bedeutung sind.

Betrachtungsweise, Problematik und Fragestellung haben auch in der Tropenheilkunde im Laufe der letzten 100 Jahre einen Wandel erfahren. Über klinische Beobachtungen und pathogenetische Forschung führte der Weg zu der Klärung von Ätiologie und Epidemiologie und zu einer zuverlässigen Diagnostik der Tropenkrankheiten. Die Fortschritte der Chemotherapie und die Einführung wirksamer Insektizide verlagern jetzt die Schwerpunkte auf Massenuntersuchung und Massenbehandlung, großräumige Bekämpfung und überregionale Vorbeugungsmaßnahmen. Zugleich stellen die Ausweitung und die Beschleunigung des Weltverkehrs neue und schwierige Aufgaben im Bereich des internationalen Gesundheits- und Quarantänewesens, die in Zukunft auch die Tropenmediziner und die Regierungen der Tropenländer in zunehmendem Maße beschäftigen werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Dr. med vet. h. c. E. G. Nauck, Direktor des Bernhard-Nocht-Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg 4, Bernhard-Nocht-Straße 74.

DK 61 (213) (091)

100 Jahre physiologische Chemie

von J. KÜHNAU

Zusammenfassung: Die physiologische Chemie, besser „biologische Chemie" genannt, beschäftigt sich mit der stofflichen Natur und den stofflichen Veränderungen der lebenden Materie unter normalen und krankhaften Bedingungen. Trotz ihrer Bedeutung für die Heilkunde ist ihr die Anerkennung als selbständiges Fach der medizinischen Grundlagenforschung bis in den Beginn dieses Jahrhunderts hinein versagt geblieben, und die in ihren Bereich fallenden Aufgaben wurden lange Zeit von Vertretern der reinen Chemie, der Physiologie und der klinischen Medizin bearbeitet. Während ursprünglich Deutschland die Führung auf diesem Gebiet hatte, verlagerte sich der Schwerpunkt der biologisch-chemischen Forschung seit dem 2. Viertel dieses Jahrhunderts immer mehr nach den angelsächsischen Ländern hin. Anfangs standen die Baustoffe, später die Betriebs- und endlich die Wirkstoffe des Organismus im Vordergrund des biologisch-chemischen Interesses, und von diesen basalen Forschungsgebieten aus entwickelten sich im Lauf der Zeit zahlreiche Unterdisziplinen (Enzymchemie, Ernährungswissenschaft, Vitaminlehre, Endokrinologie, makromolekulare Chemie, Zellchemie, Histochemie, klinische Chemie), die die biologische Chemie zu einem der wichtigsten Fächer der theoretischen Medizin gemacht haben.

Summary: Physiological chemistry, better named "biological chemistry", deals with material nature and material alterations of living matter under normal and pathological conditions. In spite of its importance for medical science it failed to be recognized as an independent branch of basic medical science until the beginning of this century. For a long time, the problems of physiological chemistry have been dealt with by scientists of chemistry, physiology and clinical medicine. Whereas Germany was originally the leader in this field, the Anglo-Saxon countries, since the second quarter of this century, gradually became the centre of biological chemical research. In the beginning, the basic materials, later the metabolic substances, and finally, the active agents of the organism were the focus of biological chemical interest. From these basic fields of research several scientific branches developed during the course of time, such as chemistry of the enzymes, the science of nutrition, science of vitamins, endocrinology, macromolecular chemistry, chemistry of the cells, histo-chemistry, and clinical chemistry. Biological chemistry, thus, became one of the most important branches in theoretical medicine.

Wenn man berechtigt ist, die Heilkunde als „angewandte Biologie" zu bezeichnen, so darf man dieses Recht aus der Erkenntnis herleiten, daß das unmittelbare Objekt aller ärztlichen Bestrebungen der lebende Organismus ist, dessen Verhalten in gesunden und kranken Tagen unter allen Umständen von der stofflichen Natur und den stofflichen Veränderungen der lebenden Substanz bestimmt wird. Zweifellos liegt der Akzent dieser Überlegungen auf dem Wort „lebend", denn der tote Organismus interessiert den Arzt nur insofern, als er ihm neue Einsichten in das lebende Geschehen vermittelt. Aber Leben als abstraktes Phänomen ist bis heute der naturwissenschaftlichen Deutung nicht zugänglich, und alle Bemühungen um ein Verständnis dessen, was das Wesen der Lebensvorgänge ausmacht, müssen daher an der Materie ansetzen, die die Trägerin dieser Vorgänge ist, und die stofflichen Voraussetzungen alles Lebendigen zu ergründen suchen. Hier aber meldet sich die Chemie zum Wort, der das Studium alles Stofflichen anvertraut ist, und wir erkennen mit aller Deutlichkeit, daß die **biologische Chemie,** welche Natur und Veränderungen der lebendigen Substanz erforscht, eine der tragenden Säulen der medizinischen Wissenschaft ist — vielleicht die wichtigste, denn es zeigt sich immer mehr, daß ihr rapide zunehmendes Wissensgut und Interessengebiet alle Zweige der Medizin umfaßt und durchdringt. So versteht es sich von selbst, daß die Frage nach dem Ursprung und der Entwicklung dieser Wissenschaft heute häufiger und mit mehr innerer Anteilnahme als je zuvor gestellt wird. Die folgenden Zeilen sollen versuchen, den jähen Aufstieg der biologischen Chemie, der sich in den letzten 30 Jahren vollzog, zu skizzieren und der fast vorgeschichtlich zu nennenden Situation gegenüberzustellen, in der sich die Wissenschaft von der lebenden Substanz vor einem Jahrhundert befand.

Schon der Name, den diese Wissenschaft in Deutschland offiziell trägt — „physiologische Chemie" —, deutet auf einen inneren Zwiespalt in ihrer Entwicklung hin. Hier, im Lande ihres Ursprunges und ihrer ersten Blüte, hat die biologische Chemie, die die Angelsachsen kurz und prägnant „Biochemistry" nennen [1]) und damit als vollwertiges und selbständiges Fach anerkennen, von jeher im Schatten der beiden großen, längst anerkannten Fächer Physiologie und Chemie gestanden, die noch dazu verschiedenen Fakultäten angehören. Diese Zwitter- und Zwischenstellung hat der biologischen Chemie in Deutschland einen nicht wieder gutzumachenden Schaden zugefügt. Sowohl Physiologie als auch Chemie haben dieses Fach bis vor etwa 25 Jahren mehr oder weniger als Anhängsel ihrer eigenen Arbeitsgebiete betrachtet und da-

[1]) Das entsprechende deutsche Wort Biochemie hat im wissenschaftlichen Sprachgebrauch einen etwas anderen (eingeengten) Sinn. Es bezeichnet die Chemie organischer Naturstoffe, ohne auf ihre biologischen Bezüge einzugehen.

durch bewirkt, daß der biologischen Chemie — sehr zum Nachteil der deutschen Wissenschaft — eine ausreichende Vertretung und materielle Förderung an den Universitäten fehlte und damit eine ihrer Bedeutung entsprechende eigenständige Entwicklung versagt blieb — und dies, obwohl die ersten erfolgreichen Forscher auf dem Gebiet der biologischen Chemie Deutsche waren! Die gleiche Zwitterstellung der biologischen Chemie, die sich in Deutschland so ungünstig auswirkte, hat im angelsächsischen Ausland und in Skandinavien den entgegengesetzten Erfolg gehabt. Hier erkannte man rechtzeitig die Chancen, die der Forschung in einem damals fast unbeackerten Grenzgebiet zwischen Medizin und Chemie offenstanden, und schuf damit die Voraussetzungen für die ungeahnte Entwicklung der biologischen Chemie in diesen Ländern während der letzten 25 Jahre, eine Entwicklung, die allerdings durch die Emigration bedeutender deutscher Gelehrter dieses Faches nach 1933 noch unterstützt wurde. Ein guter Maßstab für die wachsende Bedeutung der biologischen Chemie in der internationalen Forschung ist die Tatsache, daß zwischen 1901 und 1956 von 131 verteilten Nobelpreisen für Chemie und Medizin 47 an Vertreter der biologischen Chemie fielen, die damit das bei weitem größte Kontingent aller beteiligten Disziplinen an Preisträgern stellte.

Die Analyse des Aufstiegs dieser Wissenschaft, die noch um die Jahrhundertwende praktisch nicht existierte, setzt eine Kenntnis der Wurzeln voraus, aus denen eine solche erstaunliche, nur mit der Entwicklung der modernen Physik vergleichbare Entfaltung möglich war. Der Hintergrund, gegen den sich diese Entwicklung abhebt, ist die Revolution des Denkens, welche im zweiten Drittel des vorigen Jahrhunderts durch *Wöhlers* Harnstoffsynthese ausgelöst wurde. Noch im Anfang des Jahrhunderts wurde der Begriff des Lebens meist in halbreligiösem Sinne verwendet, und der Aufbau des lebenden menschlichen (und tierischen) Organismus erschien den Gelehrten der jungen chemischen Wissenschaft unter dem unbewußten Einfluß theologischer, den Menschen als Ebenbild Gottes deutender Vorstellungen als grundsätzlich verschieden von dem der unbelebten Materie. Diese die Anfänge der Chemie beherrschende vitalistisch gefärbte These von der stofflichen Sonderstellung der die lebenden Organismen aufbauenden Substanz erhielt ihren Todesstoß, als *Friedrich Wöhler* 1828 ein typisches Produkt solcher Organismen, den Harnstoff, aus „anorganischen", mineralischen Substanzen aufbauen konnte. Nunmehr war der Weg frei für die Entwicklung der „organischen" Chemie, die anfangs wirklich ihrem Namen entsprechend eine Chemie lebender Organismen sein wollte und erst später sich auf die C-Verbindungen beschränkte. Vor allem war es *J. v. Liebig*, der durch systematisches Studium chemischer Verbindungen biologischer Herkunft die biologische Chemie zum Rang einer Wissenschaft erhob. *Liebig*, seit 1824 Professor der Chemie in Gießen, war 1830 in freundschaftliche Beziehungen zu *Wöhler* getreten; angeregt durch *Wöhler*, und teilweise in Zusammenarbeit mit ihm, untersuchte und beschrieb er erstmalig Stoffe, wie Harnsäure und Alloxan (1838), Fleischmilchsäure (1847), Tyrosin (1846), Kreatin (1847) und Inosinsäure (1847). Mit dieser „chemischen Anatomie" war die Grundlage der biologischen Chemie geschaffen. Aber die allgemeine Anerkennung dieses Faches erreichte *Liebig* erst durch die Veröffentlichung zweier Informationsschriften, die eine ungeheure Resonanz im In- und Ausland fanden und in der ganzen Welt Interesse und Verständnis für die Aufgaben der Chemie innerhalb der Biologie hervorriefen („Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie" [1840], „Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie" [1842]). Für die ungewöhnliche Popularität dieser Schriften, deren erste in 7 Sprachen übersetzt wurde, legt *Fritz Reuter* (in „Ut mine Stromtid") Zeugnis ab. *Liebig* schuf damit das Fundament der Biochemie im weitesten Sinne, die damals neben der Wissenschaft, die wir heute als biologische oder physiologische Chemie bezeichnen, auch noch die Agrikulturchemie umfaßte. Die biologisch-chemische Forschung der damaligen Zeit war im wesentlichen eine chemische Bestandsaufnahme des Tierkörpers und seiner Produkte (Sekrete und Exkrete), die biologische Chemie vor 100 Jahren also eine in statischen Begriffen denkende, rein deskriptive Disziplin, deren Erfolge lange Zeit durch den Mangel geeigneter Methoden beschränkt waren und die daher von den Vertretern der aufblühenden reinen Chemie nicht für vollwertig angesehen wurde. Dafür zeugt das böse Wort: „Tierchemie ist Schmierchemie", das damals in den chemischen Instituten kolportiert wurde. Immerhin waren die Resultate dieser biochemischen Inventarisierungsstudien, die sich zunächst vor allem auf leicht zugängliche Objekte (Harn, Verdauungssäfte, Muskulatur) erstreckten, doch von so grundlegender Bedeutung, daß beispielsweise unsere Kenntnisse von der Chemie des Harnes bereits damals ihre wesentliche Ausformung erhielten, und Deutschland, an dessen Hochschulen diese Studien seit *Wöhler* und *Liebig* besonders gepflegt wurden, in der ganzen Welt als führend auf dem Gebiet der biologisch-chemischen Forschung anerkannt war. Unter den zahlreichen glanzvollen Vertretern dieser klassischen Periode der „physiologischen" Chemie seien hier nur *Emil Fischer* und *Albrecht Kossel* genannt, die von verschiedenen Ausgangspunkten aus — der eine von der Chemie, der andere von der Medizin her kommend — zwischen 1880 und 1900 unser heutiges Wissen von den stickstoffhaltigen Zellbausteinen begründeten und durch den Nobelpreis ausgezeichnet wurden. Doch ihre Erfolge vermochten ebensowenig die Entwicklung der biologischen Chemie zu einer selbständigen, an den Universitäten angemessen vertretenen Wissenschaft zu fördern wie die erstaunliche Konzentration bedeutender Gelehrter an den ganz wenigen selbständigen Instituten, die diesem Fach vor 1900 in Deutschland zur Verfügung standen; etwa in Straßburg, wo *F. Hoppe-Seyler, F. Hofmeister, R. v. Fürth, E. Baumann, A. Kossel, G. Embden, P. Spiro* wirkten und einen internationalen Mitarbeiterkreis um sich versammelten. Erst viel später besserten sich die Verhältnisse vor allem dadurch, daß in mehreren der 1912 gegründeten Kaiser-Wilhelm-Institute ausreichend dotierte Forschungsstätten für Biochemie geschaffen wurden.

Die vor 100 Jahren in Deutschland begonnene chemische Bestandsaufnahme des Körpers als ursprüngliches Anliegen der biologischen Chemie hat bis heute keinen Abschluß erfahren, obwohl sie durch die weitere Entwicklung dieses Faches etwas aus ihrer zentralen Stellung verdrängt wurde. Vor allem war die Einsicht, daß der Tierkörper zum großen Teil aus hochmolekularen Stoffen und Kolloiden aufgebaut ist, ein förderndes Moment in der biochemischen Bausteinforschung. Die seit 1861 *(Graham)* an Bedeutung gewinnende Kolloidchemie gab zunächst Anlaß, Blut und Gewebe als kolloide Systeme zu betrachten und zu analysieren *(Bechhold, Zsigmondy)*, und führte schließlich zu einer intensiveren Beschäftigung mit dem inneren Aufbau der kolloiden Riesenmoleküle. So kam es zur Entwicklung der m a k r o m o l e k u l a r e n C h e m i e *(Staudinger, K. Meyer, L. Pauling)*, die mittels der Methoden der Röntgenspektrographie, der Ultrazentrifugentechnik und Elektronenoptik den linearen oder sphärischen Aufbau der hochpolymeren Polysaccharide, Nukleinsäuren und Proteine in allen Einzelheiten klarstellte und vor allem allgemeinbiologisch bedeutsame Einblicke in das innere Ordnungsgefüge der Eiweißkörper mit ihren sich selbst reproduzierenden Einheiten *Spiegelman, Friedrich-Freksa)* und ihren komplizierten Gitter- und Spiralstrukturen („helices") *(L. Pauling)* ermöglichte. Von der makromolekularen Eiweißchemie aus gingen wiederum medizinisch wichtige Impulse zur Virusforschung *(Schramm)* und Genetik, deren biochemische Grundlagen in den USA *(Delbrück, Tatum, Beadle, Lederberg u. a.)* erarbeitet wurden.

Die weitere Entwicklung der biologischen Chemie wird nur verständlich, wenn wir noch einmal zu ihrem Ausgangspunkt Deutschland zurückkehren. Die im ganzen unbefriedigende

äußere Situation der physiologischen Chemie vor 1900 brachte es mit sich, daß ihr Wissensgut weitgehend von Vertretern anderer Fächer, die sich aus ihrer Sicht für biochemische Probleme interessierten, miterarbeitet und mitbestimmt wurde. Neben Physiologie und reiner Chemie waren es vor allem die damals mächtig aufblühenden Disziplinen der inneren Medizin und speziellen Pathologie, welche die biologisch-chemische Forschung befruchteten und ihr neue Wege wiesen. Besonders der Einfluß der klinischen Medizin erwies sich als entscheidend, denn die Fragen, die sie an die biologische Chemie zu stellen hatte, bezogen sich nicht auf deren bisheriges Hauptanliegen, die chemische Anatomie des Körpers, sondern auf Probleme des Wachstums und des Stoffumsatzes unter normalen und krankhaften Bedingungen (einschließlich des Stoffwechsels von Giften). Das zunehmende Interesse der Kliniker für Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes, Gicht, Basedow, Fettsucht usw., zwang die biologische Chemie, sich vom bisherigen statischen Denken hinweg einer dynamischen Betrachtungsweise des lebenden Organismus zuzuwenden, und führte so eine neue Epoche der biologischen Chemie herauf, deren große, erst heute in vollem Umfang — etwa in den Ergebnissen der biochemischen Tumorforschung — erkennbare Leistungen letzten Endes auf Impulse und Anregungen der klinischen Medizin des ausgehenden 19. Jahrhunderts zurückzuführen sind. Viele große Kliniker der damaligen Zeit, wie *His, Minkowski, Gerhardt, Naunyn,* deren Werk später von *v. Krehl, Lichtwitz, Thannhauser u. a.* fortgesetzt wurde, waren gleichzeitig Förderer und Sachverständige des Gebietes der biologischen Chemie, denen unsere Wissenschaft zu großem Dank verpflichtet ist. Ihre Gedankengänge und Probleme legten das Fundament für das Gebäude der Lehre vom Intermediärstoffwechsel, welches in den letzten 20 Jahren in so großartiger Weise ausgebaut wurde durch die auf *Rudolf Schoenheimer* (1943) zurückgehende Anwendung radioaktiver und nichtradioaktiver Isotoper zur Markierung chemischer Verbindungen und Auffindung ihrer Wege im Stoffwechsel. Wenn die moderne biologische Chemie auf Grund ihrer gewaltigen Fortschritte imstande ist, diese alte Dankesschuld an die Klinik durch Bereitstellung neuartiger diagnostischer Methoden oder durch das Angebot synthetisch erhaltener Hormone und Vitamine abzutragen, so beweist diese fruchtbare Wechselbeziehung, wie sehr das biologisch-medizinische Denken eine unentbehrliche Voraussetzung biochemischer Forschung und die biologische Chemie ein untrennbarer Bestandteil der medizinischen Grundlagenforschung ist. Nur auf dieser Grundlage konnte sich in den letzten Jahren als neue Wissenschaft die **klinische Chemie** entwickeln, deren Vertreter dem Kliniker für diagnostische Zwecke geeignete chemische Methoden zur Verfügung stellen und ihn bei deren Auswahl und Anwendung beraten.

Die epochalen Erfolge, die vor allem in den letzten drei Jahrzehnten der dynamischen Richtung in der biologischen Chemie, also der Erforschung des intermediären Stoffwechsels, beschieden waren, hätten niemals erreicht werden können, wenn die biochemische Arbeit sich auf das Studium der Zwischen- und Endprodukte des Stoffwechsels selbst beschränkt und die Mechanismen, die zu ihrer Bildung und ihrem Abbau führen, ignoriert hätte. Mit der Erkenntnis, daß diese **Mechanismen katalytischer Natur** sind, trat in die Entwicklung der biologischen Chemie ein völlig neues Moment ein, welches nach der Ära der chemischen Anatomie und der Stoffwechselanalyse die gegenwärtige Periode der Wirkstoffforschung mit ihren weittragenden Konsequenzen und in die Zukunft weisenden Ergebnissen einleitete. Die Wurzeln der umwälzenden Erkenntnis von der Existenz zahlloser Auslöse-, Regel- und Steuerungsmechanismen stofflicher Art im biologischen Geschehen reichen bis in die Anfänge der Chemie zurück. Seiner Zeit in der Ahnung richtiger Zusammenhänge um ein Jahrhundert vorauseilend erkennt *J. J. Berzelius,* der Entdecker der Katalyse, bereits 1836 richtig die Bedeutung dieser „bei der Bildung organischer Verbindungen in der lebenden Natur wirksamen Kraft", wenn er sagt: „Wir bekommen begründeten Anlaß zu vermuten, daß in den lebenden Pflanzen und Tieren Tausende von katalytischen Prozessen zwischen den Geweben und Flüssigkeiten vor sich gehen." Doch diese Erkenntnis blieb 60 Jahre lang ungenutzt. Im selben Jahr 1836 entdeckte *Schwann* das Pepsin, ohne seine katalytische Natur zu erkennen; *Liebig* stand dem Katalysebegriff verständnislos gegenüber, und die gleichzeitigen Versuche von *Schönbein,* biologische Oxydationen als Katalysen zu deuten, blieben isoliert. Einen entscheidenden Fortschritt bedeutete dagegen die Entdeckung der „zellfreien Gärung" durch *E. Buchner* (1897) und seine darauf gestützte Annahme, daß der Stoffwechselprozeß der Gärung durch lösliche, von der Zelle abtrennbare, katalytisch wirksame Enzyme („Zymase" und „Lactacidase") bewirkt wird (1903). Sehr bald setzte sich nun die Erkenntnis von der Katalysatornatur der Enzyme durch, besonders gefördert durch *Rona* und durch *Michaelis,* der auch 1913 zusammen mit *Miss Menten* in einer bahnbrechenden Arbeit die Kinetik der katalytischen Enzymreaktionen unter Zugrundelegung des Massenwirkungsgesetzes einer theoretischen Analyse unterzog. Zehn Jahre später begann die fruchtbare Diskussion zwischen *O. Warburg* und *H. Wieland* über den Mechanismus der Atmungsvorgänge, die die Bedeutung von Schwermetallkatalysen und enzymatischen Wasserstoffaktivierungen (Dehydrierungen) für die biologischen Oxydationen aufzeigte. In schneller Folge schlossen sich nunmehr zahllose Arbeiten über Enzymwirkungen an, die zu der Erkenntnis führten, daß alle Reaktionen des Intermediärstoffwechsels enzymatisch, also katalytisch gesteuert sind. In der auf dem Niveau der Zelle arbeitenden **Enzymchemie** entfaltete sich innerhalb weniger Jahre ein neuer, überaus erfolgreicher Zweig der biologischen Chemie, die durch die Enzymforschung neue Impulse und fruchtbare Anregungen erhielt. Diese Erfolge der Enzymchemie sind nur durch die Entwicklung einer völlig neuen, raffinierten Spezialmethodik zur Untersuchung kleinster Stoffumsätze möglich geworden, vor allem durch den sogenannten (einfachen oder kombinierten) optischen Test nach *Warburg,* durch spektrophotometrische und Fluoreszenzmessungen — Methoden, für die besonders lichtstarke Monochromatoren, Photomultiplier, hochempfindliche Verstärker- und Meßvorrichtungen u. a. erforderlich sind. Der Problemkreis der Enzymchemie erstreckt sich nicht nur auf die Untersuchungen aller im Organismus enzymatisch katalysierten Reaktionen, ihrer Kinetik und Thermodynamik, sondern umfaßt im besonderen die Isolierung reiner, kristallisierter Enzyme, der eigentlichen Träger katalytischer Wirkungen in lebenden Geweben und das Studium ihrer Hilfsstoffe, unter denen die Koenzyme (Flavin- und Pyridinnukleotide, Koenzym A usw.) als Vermittler des enzymatischen Effektes ebenso das Interesse der heutigen Biochemiker erregt, wie jene humoralen Energieakkumulatoren vom Rang des ATP, welche entweder die für den Ablauf enzymatischer Reaktionen erforderliche Energie liefern oder bei exothermen Enzymreaktionen die freiwerdende Energie in transportabler Form speichern. Derartige „energiereiche" Bindungen liegen nicht nur beim ATP und bei analogen Nukleotidphosphaten vor, sondern finden sich in allen Substraten, die zur Vorbereitung ihres Umsatzes einer Aktivierung bedürfen („aktives" Azetat, Karbonat, Sulfat, „aktive" Fett- und Aminosäuren). Die Entdeckung dieser Stoffe ist einer der bedeutendsten Fortschritte der biologischen Chemie. Die Verankerung der Enzymproduktion und der meisten enzymatischen Prozesse an die Zelle ist vor allem in den USA *(Schneider, Hogeboom, D. E. Green u. a.)* mit Hilfe neuer Methoden untersucht worden; so wurde die Enzymchemie mehr und mehr zur **Zellchemie.** Das Verfahren der Differential-Ultrazentrifugierung gestattete das Studium der Enzymverteilung auf Zellkerne und zytoplasmatische Strukturen, wobei die Mitochondrien als Träger der in einer Wirkstoffkette angeordneten Enzyme der Oxydationsvorgänge („Zyklophorasesystem") und anderer energieliefernder Enzymreaktionen z. Z.

besonderes Interesse finden. Der große grundsätzliche Wert der modernen Zellchemie liegt darin, daß sie einen erfolgreichen Versuch darstellt, die morphologische und funktionell-chemische Denkweise zu vereinen und so der überhandnehmenden Spezialisierung entgegenzuwirken. Dazu hat auch die aufblühende Histochemie und Zytochemie beigetragen, welche durch geeignete biologische Färbemethoden die Lokalisation der Fermente in den subzellulären Unterstrukturen festzustellen gestattet.

Das Studium der Koenzyme erwies sich in den Händen von *Warburg, Theorell, v. Euler, Lohmann, Lipmann u. a.* (1936 bis 1947) als ein Werkzeug zur Erkenntnis der biologischen Funktion der B-Vitamine, die in Form von Koenzymen im Körper fixiert werden. Damit ergab sich eine Querverbindung zwischen Enzymen und Vitaminen, deren Bedeutung als die exogener Wirkstoffe schon vor etwa 40 Jahren *(C. Funk* 1911, *McCollum* 1918) erkannt wurde. Die biochemische **Vitaminforschung** *(Windaus, Grewe, Williams, Elvehjem, v. Szent-Györgyi, Kögl, Evans, Folkers u. a)*, die sich in den letzten drei Jahrzehnten zu einem von großen Erfolgen begleiteten Sonderzweig der biologischen Chemie entwickelte, hatte ihren Ursprung ebenso wie die Stoffwechselforschung in klinischen Erfahrungen, die die Existenz alimentär bedingter, d. h. durch ein Defizit essentieller Diätstoffe hervorgerufener Mangelkrankheiten erwiesen hatten. Der Begriff der Mangelkrankheit — zuerst angewandt von *Chatin* 1850 — gewann seine heutige Bedeutung durch die Polyneuritisstudien von *Eijkman* (1897), die die Vitaminära und damit ein Kapitel biochemischer Forschung einleiteten, welches über seine rein ärztliche Bedeutung hinaus die um die Jahrhundertwende begründete Ernährungsphysiologie *(Voit, Rubner, G. Lusk)* entscheidend beeinflußte und wesentlich dazu beitrug, daß die moderne Ernährungswissenschaft völlig den Charakter einer angewandten biologischen Chemie erhalten hat.

Das Gesicht der modernen biologischen Chemie ist schließlich noch durch eine dritte Gruppe von Wirkstoffen geprägt worden — die **Hormone**, die als Biokatalysatoren höherer Ordnung die Stoffwechselvorgänge koordinieren und integrieren. Auch auf diesem Gebiet lieferte die Klinik die ersten Anregungen; sie kannte endokrine Erkrankungen schon ein halbes Jahrhundert, bevor das erste Hormon isoliert (1901) und der Hormonbegriff in den ersten Jahren des 20. Jahrhunderts im heutigen Sinne definiert wurde; und von da an verstrich wiederum ein halbes Jahrhundert, bis mit einem mühevollen Aufwand subtilster Methoden in unseren Tagen (1950—1956) die Konstitutionsaufklärung einer Reihe von Hormonen (Insulin, Glucagon, Cortison, Vasopressin, Oxytocin, Intermedin, ACTH) gelang und *Kendall* und *du Vigneaud* für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet den Nobelpreis erhielten. Die Synthese der Hormone Oyxtoxin und Vasopressin, die *du Vigneaud* zu verdanken ist, beleuchtet auch auf diesem Sektor die überragende Bedeutung der modernen Biochemie für die Medizin — und für die pharmazeutische Industrie.

Die zunehmende Differenzierung von Spezialgebieten biologisch-chemischer Forschung mit ihrer ständig wachsenden Autonomie könnte zu der Schlußfolgerung einer hoffnungslosen Zersplitterung des gigantisch angewachsenen Arbeitsbereiches der biologischen Chemie verleiten. Wer näher hinsieht, überzeugt sich leicht, daß dies nicht der Fall ist. Die Überschneidungen des Gedankengutes, der Problemlagen und der Methodik zwischen den einzelnen Sparten der biologischen Chemie sind so zahlreich, daß eine wechselseitige Verständigung unentbehrlich ist und dauernd durch team-work, Symposien und round-table-Konferenzen aufrechterhalten wird. Wichtiger noch ist, daß das geistige Leben und das Aufkommen neuer Ideen in der biologischen Chemie sich nicht auf einzelne Spezialgebiete beschränkt, sondern sich in allen gleichzeitig und gleichartig bemerkbar macht und so eine einigende Querverbindung schafft, die der Überspezialisierung entgegenwirkt. Dafür nur ein Beispiel. Das Aufkommen der Sulfonamide und der Antibiotika hat ein bis dahin unbekanntes, höchst bedeutsames, auch von der Natur selbst angewandtes Prinzip erkennen lassen, das der Antimetaboliten („metabolic antagonists"), die infolge chemischer Verwandtschaft mit Stoffwechselprodukten (Metaboliten) diese als Konkurrenten verdrängen und ausschalten. Dieses Prinzip hat sich seit 1941 als Grundlage neuer experimenteller Möglichkeiten und Mittel zur Deutung biologischer Effekte in allen Teilgebieten der biologischen Chemie hervorragend bewährt und eine neue Ära in dieser Wissenschaft heraufgeführt. Sowohl bei der Erforschung des intermediären Stoffwechsels (als „competitive inhibitors"), in der Enzymchemie (als Substrat- oder Koenzymantagonisten), in der Krebsforschung (als Karzinostatika), in der Vitaminlehre (als „Antivitamine") als auch in der chemischen Mikrobiologie (als Hemmstoffe des Wachstums oder Antibiotika) gewinnen Substanzen, die nach diesem Prinzip wirken, steigende Bedeutung für die Aufklärung biochemischer Probleme.

Die vorangehende Darstellung konnte nur einen rohen Querschnitt durch ein wissenschaftliches Geschehen geben, das in der Geschichte der Biologie einzigartig ist. Neue, sich eben andeutende Entwicklungen, wie die Psychobiochemie, konnten nicht berücksichtigt werden. Die biologische Chemie ist jedenfalls in ständiger Bewegung begriffen, und man darf große Hoffnungen auf das setzen, was sie der Medizin in Zukunft an Möglichkeiten des Heilens und an Hilfen in menschlicher Not geben wird.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. J. Kühnau, Direktor des Physiolog.-chem. Instituts der Universität, Hamburg 20.

DK 612.015 (091)

100 Jahre wissenschaftliche Zahnheilkunde

von J. HEISS und F. HOCHREITER

Zusammenfassung: Die Zahnheilkunde wurde erst relativ spät ein eigener Zweig der wissenschaftlichen Medizin. Es sind vor allem die Ergebnisse des 19. Jahrhunderts, welche der zahnärztlichen Forschung und Unterrichtung eine feste Verankerung an der Universität geschaffen haben. Mit ihren vier Hauptfächern (Chirurgie, konservierende Zahnheilkunde, Prothetik und Orthodontik) ist jetzt die Zahnmedizin, richtiger die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, wohl als eigenes Fachgebiet zu betrachten, doch sind die Beziehungen zur Gesamtmedizin sehr enge geworden.

Summary: It was relatively late that dentistry became an independent branch of scientific medicine. This was chiefly due to the results of scientific investigations in the 19th century, which gave investigative and educational dentistry a definite place within the framework of the university. With its four main branches (dental surgery, conserving dentistry, prothetics, and orthodontics), dentistry can now be considered an independent branch of medicine and should rightly be called dental, oral, and maxillary medicine. It has now become closely related to the whole of medical science.

Aufzeichnungen über die Beschaffenheit des menschlichen Gebisses und über Zahn- und Mundkrankheiten umfassen einen Zeitraum von mehreren Jahrtausenden. An Zahnfäule (Karies) litten bereits die primitiven Völker, wie Ausgrabungen bewiesen haben. Mit zunehmender kultureller Entwicklung und vor allem bei den damaligen Trägern menschlicher Hochkultur — Chinesen, Ägypter, Phönizier, Inder, dann Griechen und Römer — hat man auf Abhilfe gesonnen. Von Zahnheilkunde kann dabei keinesfalls gesprochen werden; es war ein Teilgebiet der allgemeinen Heilkunde.

Die damals gewonnenen theoretisch-medizinischen Kenntnisse durchsetzten das ganze Mittelalter. Jahrhundertelang aber blieb die praktische Ausübung der Zahnheilkunde den Barbieren, den Dentatores oder sogenannten „Zahnbrechern" überlassen; es fehlte deshalb völlig an wissenschaftlicher Ergründung und Weiterentwicklung der Erkenntnisse.

Eine Vertiefung dieser Zweigleisigkeit — hie Arzt, hie Praktikus — ergab sich dann noch deutlicher, als im 13. Jahrhundert die Gründung der ersten Universitäten mit rein geistig-scholastischer philosophischer Denkungsart erfolgte. Praktisch manuelle Fächer, wie Chirurgie und Zahnheilkunde, konnten an diesen Hochschulen keinen Boden finden. Die praktische Ausübung der Zahnheilkunde wurde daher im wesentlichen weiterhin von einem nicht dem Ärztestand angehörigen Personenkreis durchgeführt. Goldschmiede, Barbiere und Messerschmiede übten ihre handwerkliche Kunst im „Zahnreißen" oder der Herstellung eines ausschließlich kosmetisch ausgerichteten Zahnersatzes. Erst im späten Mittelalter besserten sich die Verhältnisse, und besonders im Jahre 1699 brachte **das Edikt Ludwig XIV.** beachtliche Fortschritte: Es bestimmte, daß zur handwerklichen Vorbildung ein ärztlich-wissenschaftlicher Unterricht als Voraussetzung zur Ausübung der Zahnheilkunde zu erfolgen hat und damit der Titel „Chirurgien-Dentiste", als Sonderabteilung der Wundärzte, verbunden war.

Das vorige Jahrhundert zeitigte dann grundlegende Erkenntnisse, und Mitte des 19. und mit Beginn des 20. Jahrhunderts zeichnet sich der **Aufbau einer wissenschaftlichen Zahnheilkunde** ab. Mit gutem Gewissen läßt sich daher heute von „100 Jahren wissenschaftlicher Zahnheilkunde" reden; doch ist diese Entwicklung der Zahnheilkunde nicht isoliert zu betrachten, sondern nur im Zusammenhang mit der Gesamtmedizin.

Grundlegende naturwissenschaftliche Fortschritte, besonders auf chemischem, physikalischem und technischem Gebiet wurden auch richtunggebend für die wissenschaftliche Ausrichtung der Zahnheilkunde. Der Ausbau der Mikroskope und mikroskopischer Hilfsmittel, wie des Mikrotoms sowie der Färbemethoden, ermöglichte Vertiefung der anatomisch-pathologischen Grundlagen, ließ die Bedeutung der einzelnen Zelle für den Organismus und überhaupt Vorgänge im Organismus ergründen. Makroskopische Wahrnehmungen konnten so durch mikroskopische Beobachtungen ergänzt und Krankheitsvorgänge aufgeklärt werden. — Die Erkenntnisse vom Wesen der Krankheiten weiteten sich. Die *Virchow*sche Zellularpathologie beeinflußte alle Teile der Medizin; Beziehungen von Mikroorganismen zur Krankheitsentstehung konnten bewiesen werden.

Diese bahnbrechenden Erkenntnisse in der Gesamtmedizin mußten sich selbstverständlich auch auf die Zahnheilkunde befruchtend auswirken. Ärzte fühlten sich von zahnärztlichen Problemen und Forschungsmöglichkeiten angezogen; zusammen mit aufgeschlossenen Zahnärzten entwickelten sie eine zahnärztliche Forschung.

Nachdem in Amerika, und zwar in Baltimore 1839, die erste zahnärztliche Unterrichtsanstalt, das „Baltimore College of Dental Surgery", gegründet worden war, entstanden in England 1859, in Paris 1879 und in der Schweiz 1881 zahnärztliche Schulen. Die **erste zahnärztliche Klinik Deutschlands** wurde 1855 in Berlin geschaffen, und 1884 wurden in Berlin und Leipzig Institute für Zahnheilkunde den Universitäten angegliedert. Ein von den damaligen Zahnärzten unermüdlich angestrebtes Ziel war damit verwirklicht worden, und dem Bedürfnis, durch genügende Ausbildung wissenschaftlich ausgerichteter Zahnärzte, echte zahnärztliche Hilfe bringen zu können, war damit Rechnung getragen. — In Europa vollzog sich das Studium der Zahnheilkunde im Rahmen der medizinischen Fakultäten. Manche Länder forderten als Voraussetzung zur Ausübung zahnärztlicher Tätigkeit das volle medizinische Studium (Österreich, Ungarn, Italien, Jugoslawien, Tschechoslowakei, Rumänien); andere Länder stellten eine Studienordnung auf, die nach Vermittlung der medizinischen Grundwissenschaften während des vorklinischen Studiums das Hauptaugenmerk auf eine spezialisierte zahnmedizinische Ausbildung legte, mit der Approbation als Zahnarzt abschloß und die Möglichkeit der Promotion bot.

Dagegen wurde in Amerika die Eingliederung der zahnärztlichen Schulen in die medizinischen Fakultäten nicht erreicht. Es entwickelte sich deshalb die amerikanische Zahnheilkunde vorerst in einer anderen Richtung, nämlich unter Betonung der praktisch-manuellen Seite, in einem ausgesprochenen Collegesystem. Die besondere Bevorzugung der technischen Seite der Ausbildung — sie ist heute noch spürbar — brachte viele Erfindungen von wertvollen Apparaten, Einrichtungsgegenständen und sonstigen zahnärztlichen Hilfsmitteln. Besonders erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang die erste fabrikmäßige Erzeugung von Porzellanzähnen, die mit der Erfindung des Vulkanisiervorganges des Kautschuks zusammenfiel. — Die zahnärztliche Ausbildung an den entsprechenden Universitätsinstituten in Deutschland vollzog sich neben der allgemein-medizinischen Ausbildung in drei Fachgebieten der Zahnheilkunde, nämlich in chirurgischer, prothetischer und konservierender Richtung. Als viertes Teilgebiet trennte sich dann sehr bald noch die Kieferorthopädie von der Prothetik ab, und 1920 wurde an der Universität in Frankfurt der erste Lehrauftrag für dieses neue Fach an *Kranz* erteilt, auf dessen Bestrebungen hin dann auch 1952 in München das erste Extraordinariat für Kieferorthopädie eingerichtet wurde. (Dagegen bestanden dort neben einem Ordinariat für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde [Chirurgie] schon seit etwa der Jahrhundertwende Extraordinariate für Prothetik und konservierender Zahnheilkunde.)

Die **Entfernung kranker Zähne** ist wohl die älteste zahnärztliche Tätigkeit, richtiger, die älteste zahnärztlich-chirurgische Tätigkeit. In seinem „Buch über die krankhaften Zustände" sagt *Hippokrates:* „Entstehen Zahnschmerzen, so nehme man den Zahn, wenn er angefressen und beweglich ist, heraus." Über die erwähnten „Zahnreisser", die „Chirurgiens-Dentistes" hat sich im Laufe der Jahrhunderte die zahnärztliche Chirurgie herausgebildet. Mit Übernahme der wissenschaftlichen Arbeitsweise, wie sie die Innere Medizin — der damals höchststehende Zweig der Heilkunde — entwickelte, entstand auch die wissenschaftlich fundierte Chirurgie und als ein Zweig die Kieferchirurgie. Sie erfuhr in den letzten 20—30 Jahren ihre Ausweitung zur Kiefer- und Gesichtschirurgie. Chirurgische Behandlungsmethoden wurden auf den Kauapparat, wie überhaupt auf die gesamte Mundhöhle übertragen.

1884 wurde die erste Zahnextraktion in Stickoxydulnarkose von *Horace Wells* durchgeführt, während der amerikanische Zahnarzt *William T. Morton,* gleichzeitig mit *Ch. T. Jackson* 1846 durch die erstmalige Anwendung von Äther zum Vater der modernen **Narkose** wurde.

1884 wurde die Lokalanästhesie mit Hilfe von Kokaininjektion entdeckt, von der aber wegen der hohen Giftigkeit wieder Abstand genommen wurde. Erst 1906 gelang es, das Novocain mit gutem Erfolg als Anästhetikum einzuführen.

In den 90iger Jahren publizierte der Altmeister der Zahnheilkunde *Partsch* die apikale Radikaloperation, heute noch das Mittel der Wahl apikaler Infekte. Der anatomischen Form der Zähne angepaßte Extraktionszangen wurden entwickelt *(Tomes, Berten);* die Röntgenstrahlen erleichterten nicht nur die genaue Diagnosestellung und wiesen pathologische Veränderungen des apikalen und marginalen Parodontiums auf, sondern gaben auch Aufschluß über Behandlungserfolge (siehe Abb. 1 u. 2).

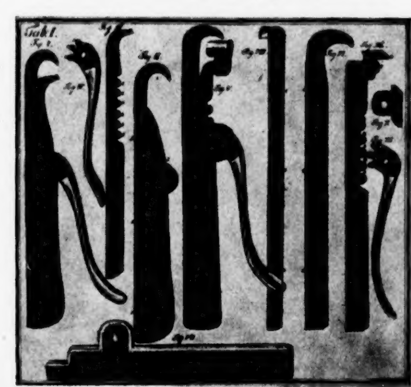


Abb. 1: Verschiedene alte Instrumente zum Entfernen von Zähnen (aus H. L. Strömgren, Die Zahnheilkunde im achtzehnten Jahrhundert)





Abb. 2: Heute gebräuchliche anatomisch geformte Extraktionszangen für Molaren des Ober- und Unterkiefers

Die Erkenntnis der überaus günstigen biologischen Bedingungen im Bereich der Mundhöhle ermöglichten chirurgische Maßnahmen, wie sie in den anderen Körperregionen undenkbar waren. Die Mundhöhle weist eine auffällig hohe Resistenz gegenüber pathogenbakteriellen Einflüssen auf. Die außerordentlich gute Gewebsdurchblutung und die in der Mundhöhle vorhandenen saprophytären Mikroorganismen gestatten, trotz des scheinbar ungünstigen Milieus, großzügige operative Maßnahmen.

Reimplantationen oder Transplantationen von Zähnen sind schon lange bekannt und nicht eine neue Erfindung, wie es z. B. in illustrierten Zeitschriften hin und wieder den Eindruck macht. Die wissenschaftliche Fundierung dieser Behandlungsmöglichkeit seit Beginn des 20. Jahrhunderts hat bewiesen, daß genaue Indikationsstellung gute Erfolge zeitigt. — Sehr umstritten jedoch waren lange Zeit die Bemühungen subperiostal Metallgerüste zur Fixation lokalen Zahnersatzes zu implantieren. Heute — es handelt sich dabei um Erkenntnisse der letzten 3—5 Jahre — wissen wir, daß

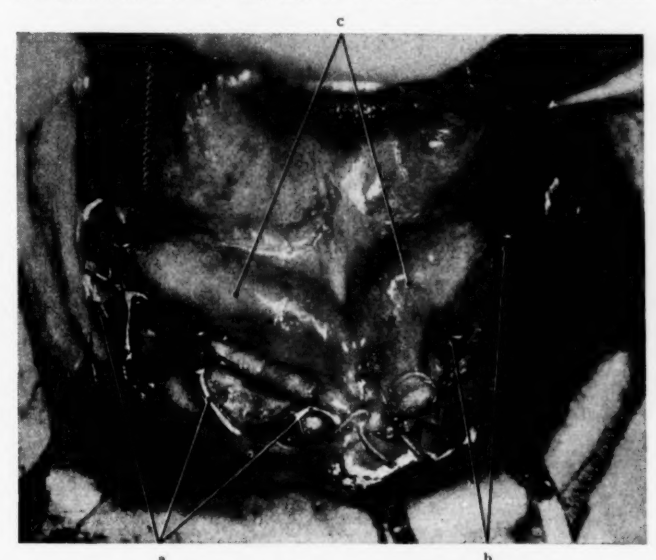


Abb. 3: Aus Stahl gegossenes Metallgerüst während der Einpflanzung i. UK. Das netzartige Stahlgeflecht (a) liegt unmittelbar dem Knochen auf. Metallstifte (b), die nach der Einpflanzung durch die Schleimhaut ragen, dienen der anzufertigenden Prothese als Halt. Mundbodenschleimhaut = c

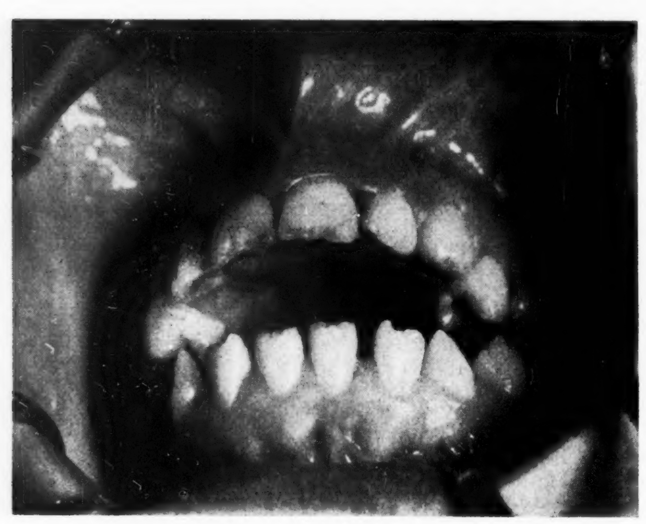


Abb. 4



Abb. 5

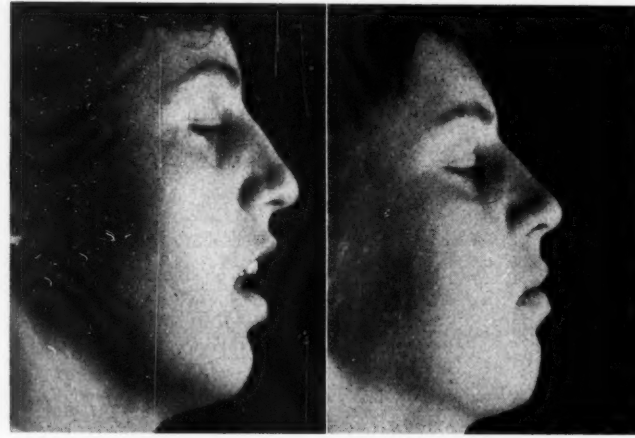


Abb. 6 Abb. 7

Abb. 4—7: Beispiel einer Korrekturplastik im Kieferbereich. Die Abwegigkeit im Oberkiefer wurde durch chirurgische Aufteilung in drei Fragmente und Verlagerung derselben behoben (in einer Sitzung). Ein frontales Fragment wurde nach Extraktion des ersten linken Prämolaren nach innen unten gedreht und die beiden seitlichen Fragmente nach oben gebracht.

Abb. 4 und 6: Situation vor dem Eingriff

Abb. 5 und 7: Situation nach abgeschlossener chirurgischer Behandlung

derartige Metallgerüste ohne weiteres zur Einheilung zu bringen sind (siehe Abb. 3).

A u t o - , h e t e r o - und a l l o p l a s t i s c h e Verfahren haben auch in der Kieferchirurgie ihren Eingang gefunden. Knochen- und Weichteilverpflanzungen sowie die Einpflanzung von Kunststoffen, sind heute aus der modernen Kieferchirurgie nicht mehr wegzudenken. Die Antibiotikatherapie hat uns auch hier großzügiges Vorgehen möglich gemacht. Angeborene oder erworbene Defekte im Zahn-, Mund- und Kieferbereich, die operative Behandlung gut- und bösartiger Tumoren in diesem Gebiet, kosmetische Korrekturen und chirurgisch-prothetische Versorgung nach der Operation oder bei Kieferfrakturen deuten auf die mannigfaltigen Aufgaben des Kieferchirurgen hin (siehe Abb. 4—7).

Sorgfältige anatomische Studien ließen Einblick über die Ausbreitungswege der vom Zahnsystem ausgehenden pyogenen Infektion gewinnen und somit auch Klarheit über das klinische Erscheinungsbild und der daraus zu ziehenden Konsequenzen geben.

In enger Zusammenarbeit mit allen Disziplinen der Medizin, besonders aber des Internisten, trifft der Zahnarzt heute Entscheidungen, die allein von medizinischem Denken getragen sind. Gemeint sind damit Fragen, die mit der Herdinfektion — oder wie wir es bezeichnen „Herdallergie" — in Zusammenhang stehen. *Wilhelm Hunter* hat großes Aufsehen erregt, als er 1910 erstmals auf die Zusammenhänge von Zahnerkrankungen mit Allgemeinerkrankungen hinwies. Die Meinungen darüber waren sehr unterschiedlich. Unbestritten steht heute fest, daß sekundäre Erkrankungsmöglichkeiten ausgehend von odontogenen Herden, gegeben sind. Vieles ist in diesem Fragenkomplex jedoch noch offen und rege Forschungstätigkeit im Gange.

Nicht zuletzt ist der Zahnarzt heute in der Lage, auf Grund der Beschaffenheit der Mundschleimhaut und der Gingiva — die „einen Spiegel mancher innerer Leiden" darstellt —, Frühdiagnosen bei Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates zu stellen.

Neben der Kieferchirurgie machte wohl die **zahnärztliche Prothetik** die umfangreichste Weiterentwicklung durch. Auf diesem Gebiet gesellten sich zu dem notwendigen handwerklichen Können — technische Fähigkeiten sind hier eine unumgängliche Voraussetzung — die Erkenntnisse medizinisch-biologischer Betrachtungsweise. Z a h n e r s a t z (d. h. körperfremde Apparate als Ersatz für verlorengegangene oder zur kosmetischen Verbesserung vorhandene Zähne dem Organismus einzugliedern) setzt anatomische und physiologische Kenntnisse voraus. Man sollte gar nicht glauben, daß diese für die heutige Prothetik selbstverständlichen Grundsätze relativ jung sind. Noch im Jahre 1903 vertritt ein Historiker der Zahnheilkunde die Ansicht, der technische Teil der Zahnheilkunde habe nichts mit Medizin zu tun! Wie irrig diese Meinung ist, wurde bald klar; hat doch die Forschung auf zahnärztlich-prothetischem Gebiet eindeutig ergeben, daß Unkenntnis über statische Belange, über das Verhalten des eingegliederten Ersatzes gegenüber dem Gewebe zu pathologischen Prozessen Anlaß geben kann. Mechanische Gewebsirritationen, die bis zur bösartigen Geschwulstbildung führen können und Überempfindlichkeit der Mundschleimhaut gegenüber verwendeter Materialien forderten mehr und mehr eingehende anatomische und pathologische sowie auch naturwissenschaftliche Kenntnisse. Deshalb wurde der funktionellen Betrachtung, den Beziehungen des eingegliederten Ersatzes zu den Geweben des Kausystems und dem Verhalten der Werkstoffe dem Organismus gegenüber, gebührender Raum gegeben.

Obschon die Fertigung von P o r z e l l a n z ä h n e n seit 1808 in Frankreich bekannt war, erhielten diese erst durch die fabrikmäßige Herstellung in Amerika in der Mitte des 19. Jahrhunderts allgemeine Bedeutung für die Prothetik. Zusammen mit der Erfindung des vulkanisierten Kautschuks waren für die Herstellung von Zahnersatz neue, umwälzende Grundlagen geschaffen — sie wurden Allgemeingut der Zahnärzte.

Artikulationsprobleme tauchten auf und führten zur K o n s t r u k t i o n von a n a t o m i s c h e n A r t i k u l a t o r e n.

Sie ermöglichten, außerhalb des Mundes bei der Herstellung von Prothesen Mahlbewegungen nachzuahmen. Dem konstruktiven Aufbau von Kronen und Brückenersatz wurden statische und biologische Überlegungen vorangestellt. Wohl war der Kautschuk als Prothesenmaterial lange Zeit ein idealer Werkstoff, doch ließen erhebliche Mängel, wie die fehlende Transparenz, der farbliche Unterschied zur Schleimhaut, bald nach neuen, besseren Materialen forschen. Über Zelluloid — das ungeeignet war — führte dann die Entwicklung zu Kunststoffen, die sowohl kosmetisch als auch biologisch bessere Effekte ergaben als Kautschuk. — Der ersten Zahnfabrik in Amerika folgte im Anfang des 20. Jahrhunderts eine Reihe weiterer Zahnfabriken und dann eine ausgedehnte Industrie, die sich mit der Herstellung von künstlichen Zähnen der verschiedensten Zahnformen und -farben befaßte. So schätzte man z. B. im Jahre 1929 die Gesamterzeugung an künstlichen Zähnen auf etwa 700 Millionen Stück. In neuerer Zeit wird der Mineralzahn mehr und mehr vom Kunststoffzahn verdrängt.

Die moderne Prothetik kann für sich in Anspruch nehmen, in glücklicher Weise medizinisch-biologische Betrachtungsweise und handwerklich-manuelle Geschicklichkeit zu vereinigen. Unterstützt durch künstlerischen Sinn vermag der Zahnarzt heute kaufunktionell und kosmetisch befriedigenden Zahnersatz einzugliedern (siehe Abb. 8 u. 9).

Während das „Zahnreißen" und die Fertigung von Zahnersatz über mehrere Jahrtausende geübt wurde, sind auf dem Gebiet der Zahnerhaltungskunde wenige unzureichende Versuche gemacht worden, die zwar bei konsequenter Weiterentwicklung eine erfolgreiche konservierende Behandlung versprochen hätten, jedoch immer in Vergessenheit geraten sind. Bis *Fauchard* im Jahre 1728 sein vielbeachtetes Werk über Zahnheilkunde herausbrachte, glaubte man, daß Würmer Karies erzeugen und brannte daher kariöse Zähne mit glühenden Nadeln aus, füllte hohle Zähne mit Harz, später mit einem Kitt aus Mastix und Terpentin aus; man bekämpfte den Zahnschmerz mit pharmazeutischen Mitteln, und im Jahre 1718 wird zum erstenmal eine aus Gold, Silber oder Bleistückchen bestehende Füllung erwähnt. *Fauchard* entwickelte ein umfangreiches konservierendes Instrumentarium. Doch erst das 19. Jahrhundert brachte auch auf dem Gebiet der **konservierenden Zahnheilkunde** Fortschritte. Die Lehre von den Ursachen der Zahnkaries und ihrer gesamten Behandlung, erschienen in den Jahren 1846 bis 1848 *(Harriss, Robinson und John Tomes)*. Zum erstenmal ist eine klassische Beschreibung der Pulpa- und Periosterkrankungen gegeben worden. Amerikanische Zahnärzte erfanden die Tretbohrmaschine — vorher wurden kariöse Defekte mit Feilen bearbeitet —, den Cofferdam, beschrieben erstmals kohäsive Goldfüllungen und verarbeiteten bereits Porzellan für Zahnfüllungen. *Adolf Witzel* entwickelte 1878 antiseptische Pulpenbehandlungsmethoden. An der Jahrhundertwende war man also in der Lage Erkrankungen des Zahnes bis zu einem hohen Grad konservativ zu behandeln.

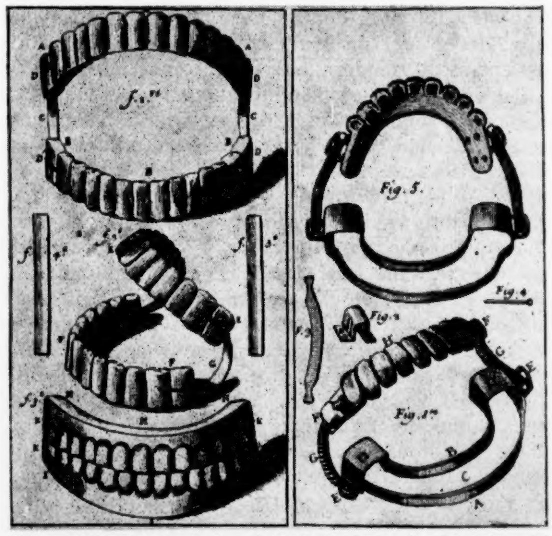


Abb. 8: Gebisse Fauchards (aus Sudhoff, Geschichte der Zahnheilkunde)

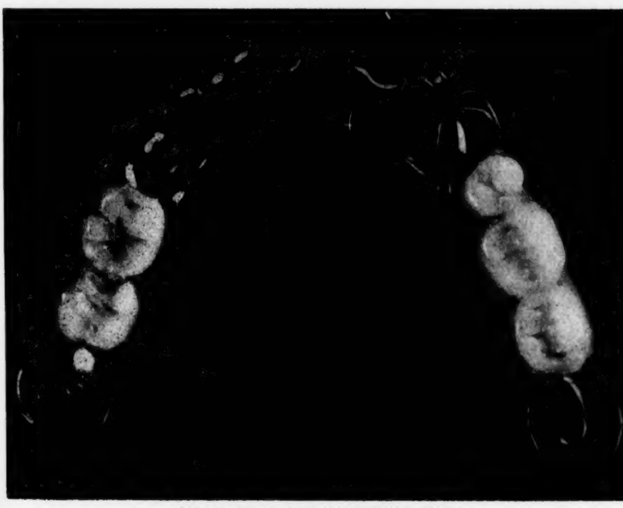


Abb. 9: Starr abgestützte Teilprothese

Zahlreiche Untersuchungen mit den Hilfsmitteln, die die moderne Technik zur Verfügung stellte — Röntgenstrahlen, hochentwickelte Mikroskope, chemische und physikalische Methoden —, ließen den feineren anatomischen Bau und die Physiologie der Zähne und ihre einzelnen Gewebe näher ergründen. Als Folge dieser Erkenntnisse entwickelten sich verfeinerte Pulpenbehandlungsmethoden, eine exakte Kavitätenpräparation als Voraussetzung haltbarer Füllungen, hochentwickeltes Instrumentarium und nicht zuletzt moderne pharmazeutische Präparate und Füllungsmaterialien.

Das „Korrigieren von Irregularitäten des Gebisses" ist schon lange versucht worden. Durch Feilung oder Extraktion schaffte man Platz für die Bewegung anderer Zähne. Solange keine einheitlichen Grundsätze für die **„Orthodontik"** bestanden, stellte die Behandlung jedes Falles einen Einzelversuch mit den verschiedenartigsten Geräten dar.

Zwar behandelte schon 1870 *Norman Kingsley* mit Hilfe von „Regulierungsplatten" aus Hartkautschuk, jedoch wurden die Bewegungen der einzelnen Zähne ohne Rücksicht auf die Bißlage durchgeführt, so daß es naturgemäß häufig zu Rückfällen kommen mußte.

Mit dem 1900 erschienenen Lehrbuch „Die Okklusionsanomalien der Zähne" erwarb sich *Angle* das unbestreitbare Verdienst den Grundstock für eine wissenschaftliche Kieferorthopädie gelegt zu haben. Er schuf eine einheitliche übersichtliche Diagnostik, unterschied grundsätzlich die Zahnstellungsanomalien von den Anomalien der Bißlage und trennte in der Behandlung die Verschiebung der Zähne in ihrem Zahnfach von der Verschiebung der Kiefer im ganzen. Die Veröffentlichung seines Einheitsgerätes des „Expansionsbogens" brachte eine klare übersichtliche Behandlungsmethode mit fabrikmäßig hergestellten Apparaturen. Nach und nach wurden diese Geräte technisch immer vollkommener; die bebänderten Zähne sind mit Hilfe eines Bandbogens, später Kantenbogens bewegt worden. Das erschreckend häufige Auftreten von Resorptionen an der Wurzelspitze regulierter Zähne, auf das *Ketscham* 1927 aufmerksam machte, brachte Klärung über die Gewebsvorgänge bei Anwendung dieser massiv körperlich wirkenden Geräte.

Damit vollzog sich die gedankliche Umstellung von vorwiegend mechanischer zu biologisch-ärztlicher Betrachtungsweise. Die abnehmbaren Plattengeräte, die seit der Erfindung des vulkanisierten Kautschuks hin und wieder Verwendung fanden, wurden von *A. M. Schwarz* zur „aktiven Platte" ausgebaut, die mit den verschiedensten Elementen ausgestattet — Federn, Dehnschrauben — einen vielseitig verwendbaren

herausnehmbaren kieferorthopädischen Behandlungsapparat darstellt.

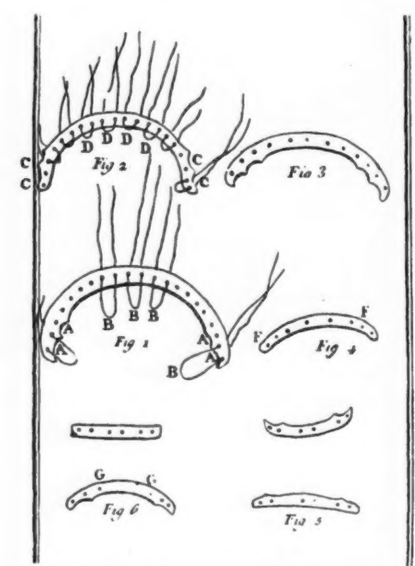


Abb. 10: Apparate zum Richten von Zähnen (aus H. L. Strömgren, Die Zahnheilkunde im achtzehnten Jahrhundert)

Speziell in Europa brachte die *Andresen-Häupl*sche Funktionskieferorthopädie eine vollkommene Umstürzung der Auffassung über grundsätzliche Probleme der Behandlungsmethoden und Geräte. Mit einem einzigen, lose im Mund sitzenden „passiven Gerät", das auf mechanische Kräfte verzichtet, wird der nötige Gewebeumbau bei der Behandlung von Zahnstellungs- und Kieferanomalien nur mit Hilfe rein funktioneller Reize angestrebt. Die Quelle dieser funktionellen Reize liegt in der unbewußten Tätigkeit der Kau-, Zungen-, Wangen- und Lippenmuskulatur. Die besonderen Vorzüge dieser Methode sind in der völligen Ungefährlichkeit für den Zahn und das parodontale Gewebe zu sehen.

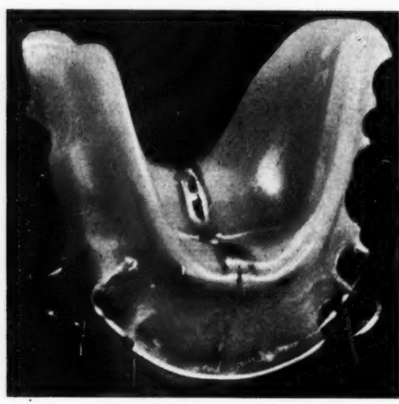


Abb. 11: Funktionskieferorthopädisches Gerät nach Andresen-Häupl

Das Verständnis für die funktionelle Anpassung ist, wie in der allgemeinen Körperorthopädie, auch in der neuzeitlichen Kieferorthopädie der Ausgangspunkt aller therapeutischen Überlegungen. Mit besonderen Röntgenverfahren und genauen Modellanalysen ist damit die Kieferorthopädie in der Lage, wirklich Hilfe für den Patienten zu bringen, d. h. volle Herstellung eines gesunden funktionsfähigen Gebisses zu erreichen (siehe Abb. 10 u. 11).

Es soll in diesem Rahmen nicht unerwähnt bleiben, daß eine Gruppe von Zahnbehandlern ihre Approbation ohne Universitätsausbildung erhielten. Während, wie schon eingangs hervorgehoben, Zahnärzte in der Hauptsache aus Ärzten (Wundärzten) hervorgingen, schloß sich eine Gruppe von Handwerkern mit besonderem manuellem Geschick zu einem eigenen Stand, den sog. **„Zahnkünstlern"** zusammen. Später erfolgte die Umbenennung in „Zahntechniker", und daraus entwickelten sich 1920 die **„Staatlich geprüften Dentisten"**. Manuelle Fertigkeit stand im Vordergrund. Praktische und technische Intelligenz, handwerkliche Geschicklichkeit, künstlerisches Einfühlungs- und Gestaltungsvermögen waren als Voraussetzung für die dentistische Laufbahn gefordert. Diese Ausrichtung nach der praktisch-manuellen Seite hin, brachte naturgemäß eine gewisse Abhängigkeit von der Technik und Verzögerungen bzw. Hintenanstellung von Problemen, die die zahnärztliche Forschung betrafen. Die Erkenntnisse dentistischer Kreise, daß nicht nur eine technisch vollkommene Behandlung anzustreben ist, sondern daß dem Patienten eine auf dem neuesten Stand der Forschung beruhende Behandlung zukommen soll, führte zu einer Erweiterung der Lehrpläne der dentistischen Lehrinstitute; schließlich 1952 zu dem Gesetz über die Ausübung der Zahnheilkunde und damit zur Vereinigung der beiden Berufsstände Zahnärzte und Dentisten. In Zukunft wird es also nur noch den an der Universität ausgebildeten Zahnarzt geben, der nicht allein wissenschaftlichen Anforderungen entspricht, sondern auch technisches Können aufweisen wird; sodann den Berufsanforderungen voll nachkommen kann, nämlich auf zahnärztlich-wissenschaftlicher Grundlage Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten zu erkennen und zu behandeln in der Lage ist.

Um diesen Anforderungen voll gerecht zu werden und dabei eine weitere Annäherung an das Studium der Humanmedizin zu erreichen, ist im Jahre 1955 eine **Studienreform** durchgeführt worden: Das Studium der Zahnheilkunde wurde von 7 auf 10 Semester erhöht und unterteilt sich in 5 vorklinische und 5 klinische Semester. Eine Erweiterung erfuhr das vorklinische Studium auf naturwissenschaftlichem Gebiet und in der prothetischen Grundausbildung. Klinisch ist vor allem eine Vertiefung des theoretischen Unterrichts und die Erlangung von praktischen Kenntnissen in der Kieferorthopädie angestrebt worden; die Chirurgie des praktischen Zahnarztes — bisher in der Hauptsache nur theoretisch erörtert — erfuhr durch zwei Operationskurse, in denen der Student kleine operative Eingriffe selbst ausführt, einen für die spätere Praxis erfreulichen Gewinn.

Schrifttum: 1. Falck, K.: Einführung in die Werkstoffkunde für Zahnärzte. Verlag Carl Hanser, München (1948). — 2. Greve, Ch.: Vom Zahnheilhandwerk zur Zahnheilkunde. Verlag Carl Hanser, München (1952). — 3. Hammer, H.: Die Zahnheilkunde, ihre Entwicklung vom Handwerk zur Wissenschaft. Verlag F. Hirth, Kiel (1956). — 4. Streng, M.: Wesen und Bedeutung der Zahnmedizin. Verlag Birkhäuser, Basel. — 5. Strömgren: Die Zahnheilkunde im 18. Jahrhundert. Verlag H. Meusser (1935). — 6. Sudhoff, K: Geschichte der Zahnheilkunde Verlag A. Barth, Leipzig (1926). — 7. Walkhoff/Hess: Lehrbuch der konservierenden Zahnheilkunde. Verlag Ambrosius Barth, Leipzig (1946). — 8. Weddingen, W.: Entwicklung, Struktur und heutige Situation des zahnärztlichen Heilberufes in der Bundesrepublik Deutschland. Verlag Karteidienst, G.m.b.H., München (1956).

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. Dr. med. J. Heiss, Direktor der Universitäts-Zahnklinik, und Dr. med. dent. F. Hochreiter, Universitäts-Zahnklinik, München 15, Goethestraße 70.

DK 616.314 (091)

KLEINE MITTEILUNGEN

Resochin als neue Therapie des chronischen Rheumatismus.

Nicht selten geschieht es, daß ein Medikament nach seiner Einführung in die praktische Krankenbehandlung Indikationen findet, welche ursprünglich von den Chemikern und Pharmakologen nicht beabsichtigt worden waren. So war es z. B. mit dem Emetin (welches ein spezifisches Medikament gegen Amöben-Infektionen wurde), mit dem Butazolidin (ursprünglich nur Lösungs-Vermittler für Dimethylaminophenazon, dann als Antirheumatikum „selbständig geworden" und neuerdings als Thrombose-Prophylaktikum bewährt) und kürzlich auch mit gewissen Sulfonamiden, die eine neue Diabetestherapie einleiteten.

Resochin ist eine Weiterentwicklung des bekannten Malariamittels Atebrin; anknüpfend an eine Zufallsbeobachtung des Engländers *F. Page* (Lancet, 261 [1951], S. 755) liegen nun mehrjährige Erfahrungen bei Rheumaindikationen vor, hauptsächlich von Kliniken aus angelsächsischen Ländern. Erfolge wurden bei einem hohen Prozentsatz der Pat. (bis zu etwa 70%) verzeichnet, und zwar gegen verschiedene rheumatische Erkrankungsformen, einschließlich Rheumatoide bei Psoriasis. Bei einem erheblichen Teil der Pat. waren alle Symptome nach 6—9 Monaten verschwunden. — Nach *Bagnall* (Canad. med. Ass. J., 77 [1957], S. 182) liegt die normale Dosis bei 0,25 g = 1 Tabl. Resochin, täglich abends eingenommen. Die Magenverträglichkeit scheint allerdings nicht bei allen Pat. einwandfrei, es wurden häufiger ausgesprochene „Seekrankheitssyndrome" gesehen, welche aber nicht immer zur Absetzung des Medikaments zwingen; dasselbe gilt für Dermatitiden. Irreversible Rückwirkungen auf Blut und Knochenmark scheinen nicht vorzukommen, obwohl Blutbildkontrollen natürlich geboten sind. Über etwaige Leberschädigungen wurde nicht berichtet. — Die Behandlung muß sehr lang (über Monate hinaus) durchgeführt werden; mit einem Erfolg ist erst nach 4—12 Wochen zu rechnen, manchmal sogar noch später. Kurze Kuren sind daher hier wertlos. Unter den 125 Pat. von *Bagnall* finden sich solche, die seit 4 Jahren Resochin fortlaufend einnehmen.

Die Medikation ist übrigens recht wirtschaftlich: Sie kostet für 3 Monate etwa 15,— DM. — Mag damit auch noch keine sehr bedeutende Heilungsaussicht für die chronischen Rheumatismusformen gewährleistet sein, so ist doch ein neuer Behandlungsweg erschlossen, insbesondere für die Intervallbehandlung zwischen Kortikoid- und Badekuren. T.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Professoren der Heidelberger Universität haben sich dem Göttinger Manifest, das sich gegen eine Stationierung von Atomwaffen in der Bundesrepublik richtet, angeschlossen, u. a. die Mediziner Prof. Dr. R. Siebeck, Prof. Dr. A. Mitscherlich und Prof. Dr. W. Kütemeyer.

— Das Statistische Bundesamt Wiesbaden meldet 135 796 Sterbefälle in der Bundesrepublik für das zweite Quartal 1957. Eine Aufgliederung nach Todesursachen wird im folgenden auszugsweise wiedergegeben:

Todesursache	Anzahl
Herzkrankheiten	25 792
Bösartige Neubildungen	23 957
Gefäßstörungen des Zentralnervensystems	21 288
Krankheiten der Atmungsorgane	10 452
davon Lungenentzündungen	4 598
Tuberkulosen	1 954
Krankheiten der Leber und Gallenwege	3 720
Nephritis und Nephrose	1 370
Unfälle	7 523
davon Kraftfahrzeugunfälle	3 234
Selbstmorde	2 469
Diphtherie	16
Kinderlähmung	40.

— Ein erheblicher Rückgang der Mortalität an Infektionskrankheiten geht aus einer Statistik hervor, die 28 Länder umfaßt. Von 1950 bis 1955 sank die Sterblichkeit um 50% (absolut bedeutet dies das Überleben von 816 000 Menschen, entsprechend etwa der Einwohnerzahl einer Stadt von der Größe von Frankfurt am Main mit Nachbarstädten). — Während die Tuberkulose statistisch immer noch an der Spitze steht, nahm die Keuchhustensterblichkeit maximal (um 63%) ab. Masern und Meningitis cerebro-spinalis hatten die geringste Abnahme, und besonders erstere zeigte 1951, 1953 und 1955 bedrohliche Epidemien. — Eigenartigerweise sind es die Länder mit bereits 1950 relativ niedriger Infektionsmortalität (Dänemark, Holland, Schweden), welche in den erwähnten 5 Jahren erneut die Sterblichkeit um mehr als die Hälfte senken konnten.

— Die Sterblichkeit im Wochenbett ist nach einer von der Weltgesundheitsorganisation veröffentlichten Übersicht in den letzten 20 Jahren stark gesunken. Selbst in Ceylon, wo 1936 auf 1000 Lebendgeburten noch 20,5 Todesfälle der Mütter eintraten, liegt die Sterblichkeit der Wöchnerinnen heute mit 4,1 Fällen auf 1000 Lebendgeburten niedriger als im Vorkriegsdeutschland. In Deutschland hat sich die Zahl der Todesfälle der Mutter unmittelbar vor, bei und nach der Geburt ebenfalls wesentlich verringert. 1936 gab es bei 1000 Lebendgeburten im Durchschnitt 4,7 Todesfälle der Mütter, 1955 waren es in der Bundesrepublik nur noch 1,6. Die geringste Sterblichkeitsrate hat der weiße Bevölkerungsteil der USA: 0,3 Fälle auf 1000 Lebendgeburten. Aber auch bei der farbigen Bevölkerung der USA liegt die Sterblichkeit mit 1,3 Fällen unter der in der Bundesrepublik. Noch nicht einmal halb so hoch wie in der Bundesrepublik ist sie unter anderem in Dänemark, Schottland, Schweden (0,5), Australien, Frankreich, den Niederlanden und England (0,6).

— Selbstmord als zweithäufigste Todesursache unter den Studenten der amerikanischen Yale-Universität wurde von der biologisch-medizinischen Zeitschrift der Hochschule statistisch nachgewiesen. Von 209 Studenten, die von 1920 bis 1955 in ihrer Inskriptionszeit starben, fielen 92 Unfällen zum Opfer, 25 setzten ihrem Leben selbst ein Ende.

— Polio-Schutzimpfung. In Frankreich wurden seit dem 1. Juni 1956 bis 1. Juli 1957 100 000 Impfungen durchgeführt. — In Großbritannien wurden Lähmungserscheinungen bei geimpften Kindern beobachtet. Daher noch „keine absolute Protektion der Vakzination". Es soll eine Vakzine eines weniger virulenten Virusstammes hergestellt werden. — In Kanada erkrankten 1956 11 von 1,86 Mill. geimpften Kindern, während 136 Krankheitsfälle bei 2,14 Mill. nicht geimpfter Kinder derselben Altersgruppe beobachtet wurden. — In USA wurde die niedrigste Polio-Erkrankungszahl seit 1947 registriert: 15 400 Krankheitsfälle = 9,2 pro 100 000 im Jahre 1956. Ob dieser Rückgang auf die Schutzimpfung von 70 Mill. Personen zurückgeführt werden kann, ist nicht mit absoluter Sicherheit feststellbar. — In Südafrika wurden 500 000 Kinder geimpft (ebensoviele Krankheitsfälle bei den Eingeborenen wie bei der weißen Bevölkerung, bei Negern vorwiegend Kleinstkinder befallen). — In Schweden wurden bisher nach Impfungen von 800 000 Kindern Krankheitsfälle nicht festgestellt. Impfungen laufen erst seit Februar 1957. — In der UdSSR wurden im Frühjahr 1957 80 000 Kinder geimpft. — In Polen war für Oktober 1957 die Impfung von 100 000 Kindern zwischen 1 und 2 J. in Warschau und Lodz vorgesehen. DMI

— Gegen überstürzte Grippeimpfung sprach sich Prof. Lepine vom Pasteur-Institut in Paris aus. Als die „Asiatische Grippe" Frankreich erreicht hatte, waren aus der Bevölkerung laute Rufe nach Impfstoff erfolgt. Abgesehen davon aber, daß die geringen Antigeneigenschaften des Singapurvirus auf eine schwache Virulenz schließen lassen und der Wert der Impfung gegen eine voraussichtlich ephemere Epidemie fraglich ist, waren insbesondere die hohen Kosten, die dem Pasteur-Institut Investierungen von 250 Millionen Francs verursacht hätten, entscheidend.

— Krankheitsübertragende Insekten werden widerstandsfähiger. Noch 1946 hätten, wie auf einer Konferenz der WGO mitgeteilt wurde, nur 2 Insektenarten eine DDT-Anwendung überstanden, heute seien es bereits 38. Zu diesen gehören schon jetzt bestimmte Arten von Malariamücken, Pestflöhen und fleckfieberübertragenden Läusen. Nur der Wechsel des angewendeten Insektizids erlaubt bei Feststellung einer solchen Resistenz die Fortsetzung einer einmal begonnenen Ausrottungskampagne. Eine Förderung der Forschungsarbeit ist hier dringend erforderlich.

— In Norwegen ist die Verstaatlichung der Arzneimittelversorgung in Kraft getreten. Anstelle von sechs privaten norwegischen Firmen übernimmt das „Norsk Medisinaldepot" die Versorgung der Bevölkerung mit pharmazeutischen Präparaten. Ein entsprechendes Gesetz wurde schon am 27. Februar 1953 gegen die Stimmen der Oppositionsparteien beschlossen.

— Intensive Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Bekämpfung von Rauschgiftsucht forderte soeben die Expertenkommission der WGO in Genf, insbesondere eine weitere Verbesserung der internationalen Zusammenarbeit. Erneut wurde die Forderung ausgesprochen, den Süchtigen als einen Kranken und nicht als einen Verbrecher zu betrachten.

— Der Bier- und Zigarettenverbrauch ist im laufenden Jahr erheblich angestiegen. In den ersten acht Monaten dürfte

der statistische Durchschnitts-Bundesbürger fast 60 Liter Bier getrunken haben. Der Bierverbrauch von rund drei Milliarden Liter von Januar bis August bedeutet einen monatlichen Konsum von gut 7,4 Litern je Kopf und gegenüber der Vorjahrszeit eine Steigerung um 17 Prozent. Wie die Pressestelle hessischer Kammern und Verbände bekanntgab, stieg die Erzeugung von Zigaretten in der gleichen Zeit um ein Zehntel auf etwa 42 Milliarden Stück. Der Verbrauch je Kopf dürfte demnach 1957 um 90 Zigaretten auf rund 1050 angestiegen sein.

— Der Umsatz an Mineralwasser in Frankreich stieg in den letzten 4 Jahren derart, daß die Vorkriegsziffern um das 12fache überboten wurden. (Die wichtigsten Quellen sind Evian, Vichy und zunehmend auch die der Vogesen-Badeorte Vittel und Contrexéville). Die Steigerung wird nicht nur als ein Erfolg der offiziellen Antialkohol-Propaganda betrachtet, sondern ist auch durch beträchtliche Preiserhöhungen von Wein und Bier sowie wahrscheinlich auch auf Änderungen in den Lebensgewohnheiten (Jugend- und Sportbewegung, Sicherheitsforderungen des Kraftverkehrs usw.) zurückzuführen.

— Eine Unfallselbsthilfe-Organisation für Kraftfahrer (USO) wurde kürzlich gegründet. Für einen Mitgliedsbeitrag von DM 3,— für Pkw-Fahrer bzw. DM 3,50 für Motorradfahrer bietet sie dem USO-Mitglied bei Kraftfahrzeugunfällen Krankenhaustransport und Krankenhauskosten bis zu DM 2000,—; sowie mitfahrenden Personen, ohne daß diese Mitglied der USO sein müssen, die gleichen Leistungen, wenn der Lenker USO-Mitglied ist. Bei Nichtgeltendmachung von Kosten zahlt die USO (z. B. wenn ein anderer Kostenträger vorhanden ist) unter den genannten Voraussetzungen je Person ein Krankenhaustagegeld von DM 20,— bis zu DM 2000,— insgesamt. Mitglieder sind immer anspruchsberechtigt, also auch bei Benutzung fremder Kraftfahrzeuge, in Deutschland und im europäischen Ausland. — Daneben sind eigene Transport- und Unfallstationen der USO in Vorbereitung, auf Autobahnen und vielbefahrenen Bundesstraßen. — Hauptgeschäftsstellen befinden sich in Bonn 1, Münsterplatz 9; in München 27, Schumannstr. 2; außerdem in 11 weiteren Städten des Bundesgebietes.

— Die Internationale Union gegen den Krebs ist bereit, verdienten, jungen Wissenschaftlern eine begrenzte finanzielle Hilfe zur Teilnahme am 7. Internationalen Krebskongreß in London (Juli 1958, vgl. S. 1844) zu gewähren. Anfragen sind zu richten an: Prof. Dr. I. Berenblum, Rehovoth, Israel.

— Ein Jahr Gefängnis erhielt der Kurpfuscher Thilo Kemper, der seit 1953 in Westdeutschland durch eine rührige Vortragstätigkeit von sich reden machte. Insbesondere vertrieb er das Schwindelmedikament *„Diabesan"* an Zuckerkranke und hatte die wissenschaftlich aufgemachte Parole *„Iß Dich gesund!"* vertreten. Durch seine nicht gerade billige Therapie hatte er Patienten in ernsthafte Gefahr gebracht, denen er eine Heilung des Diabetes versprochen hatte. Daß glücklicherweise keine Todesfälle auftraten, verschonte ihn vor schwererer Strafe.

— Rundfunksendungen: SWF, MW und UKW I, 9. 1. 1958, 20.45: Was sind Spurenelemente? 16. 1. 1958, 20.45: Das autogene Training. RIAS-Funk-Universität, RIAS I, Dienstag 23.05, Donnerstag 23.05, RIAS II, Dienstag 22.30, Freitag 23.05, 14. 1. 1958: Zur Grundlagenproblematik der gegenwärtigen Naturwissenschaften (Dr. H. Stachowiak, Berlin). 16. 1. 1958: Zur Grundlagenproblematik der gegenwärtigen Naturwissenschaften (Dr. W. Stein, Berlin). 21. 1. 1958: Wahrscheinlichkeit und Statistik (Prof. Dr. H. Münzner, Berlin). 4. 2. 1958: Zur Grundlagenproblematik der anthropologischen Wissenschaften (Prof. Dr. O. W. Haseloff, Berlin). 6. 2. 1958: Wissenschaftslogische Grundlagen quantitativer Methoden in der Psychologie (Prof. Dr. P. R. Hofstätter, Wilhelmshaven-Rüstersiel). 13. 2. 1958: Über Ganzheit, Sinn, Wesen und verwandte Begriffe (Prof. Dr. O. W. Haseloff, Berlin). Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 7. 1. 1958, 8.45: Grundlagen und Wandlungen neuzeitlicher Tuberkulosebehandlung. Manuskript: Primarius Dr. E. Dissmann. 2. Programm, 7. 1. 1958, 15.00: Schulfunk. Aus dem Leben berühmter Ärzte. Gerard van Swieten. Ein Hörbild von Dr. H. Neugebauer. 8. 1. 1958, 17.15: Aus der Forschungsarbeit unserer Hochschulen. Prof. Dr. R. Boller: Neue Wege in der Therapie der Verdauungskrankheiten. 9. 1. 1958, 10.15: Wiederholung der Sendung „Aus dem Leben berühmter Ärzte". 10. 1. 1958, 11.25: Schulfunk. Der Arzt und du: Richtige und falsche Ernährung. Eine Sendung von Dr. H. Neugebauer.

— Der Nobelpreis für Chemie 1957 wurde dem englischen Forscher Sir Alexander Todd für seine Arbeiten über Ko-Enzyme verliehen, der Nobelpreis für Physik den chinesischen Physikern Dr. Tschen Ning-Jang und Dr. Tsung Dao-Li für ihre Untersuchungen über das sogenannte Paritätsgesetz in der Atomphysik.

— Dem Hamburger Arzt Dr. Rudolf Cordua, Chefarzt der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Allgem. Krankenhauses St. Georg, wurde anl. seines 65. Geburtstages der Professorentitel verliehen. Prof. Cordua war langjähriger Präsident der Hamburger Ärztekammer und hat seit Jahren einen Lehrauftrag an der Akademie für Staatsmedizin.

Prof. Dr. med. A. Mayer, em. Ordinarius für Gynäkologie und Geburtshilfe in Tübingen, wurde von der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie zum Ehrenmitglied ernannt.

— Der bisherige Oberarzt Dr. Dieter Schwenkenbecher wurde zum Chefarzt der Volksheilstätte Charlottenhöhe und der Dr. Dorn Kurheime (Arbeitstherapie) in Schömberg bei Wildbad im Schwarzwald ernannt.

Hochschulnachrichten: Düsseldorf: Der Ordinarius für Dermatologie und Direktor der Hautklinik Prof. Dr. H. Th. Schreus, wurde von dem vorbereitenden Ausschuß des Intern. Kongresses für Kosmetische Chirurgie (Paris) als Vertreter für Deutschland gewählt. — Priv.-Doz. Dr. Hans Röttger wurde zum Chefarzt der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des neuerrichteten Katholischen Krankenhauses in Herford ernannt. — Der Ordinarius für Innere Medizin und Direktor der II. Medizinischen Klinik, Prof. Dr. K. Oberdisse, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kommission für Ernährungsforschung gewählt. — Der Oberarzt am Pathologischen Institut, Priv.-Doz. Dr. Erich Langer, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Der Ordinarius für Chirurgie und Direktor der Chirurgischen Klinik, Prof. Dr. E. Derra, wurde zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher (Leopoldina) gewählt. — Prof. Dr. med. Otto Bossert, ehem. Direktor der Kinderklinik Essen, Hon.-Prof. an der Medizinischen Akademie wurde zu seinem 70. Geburtstag das Große Verdienstkreuz der Bundesrepublik verliehen. — Die venia legendi haben erhalten: Dr. med. Walter Hennessen für Hygiene und Mikrobiologie, Dr. med. Franz Loogen für Innere Medizin, Dr. med. Johannes Horster für Innere Medizin, Dr. med. et Dr. med. dent. Gottfried Schmuth für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Köln: Dr. med. Jürgen Freund und Dr. med. Klaus-Ditmar Bachmann wurden zu Priv.-Doz. für Kinderheilkunde ernannt.

Wien: Dr. med. Dietrich Wolfgang Krüger wurde die venia legendi für Neurochirurgie verliehen.

Todesfälle: Dr. Paul Linsmann, Träger der Paracelsus-Medaille der deutschen Ärzteschaft, ist in Dortmund im Alter von 66 Jahren verstorben. — Am 24. 11. 1957 ist in Oxford Prof. Dr. med. Otto Neubauer, 83 Jahre alt, gestorben. N., gebürtiger Prager, kam nach Assistentenjahren in Prag und Basel an die F.-v.-Müllersche-Klinik in München und wurde 1918 Chefarzt der II. Med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing. Seine Nierenfunktionsprüfung mit Kreatinin (Münch. med. Wschr. [1914], S. 857) ist als „Neubauersche Probe" bekannt. Mehrere Handbuchbeiträge betreffen den intermediären Stoffwechsel. — Prof. Dr. Joseph Hohn, ehem. Direktor des Hygienisch-Bakteriologischen Institutes, Robert-Koch-Haus in Essen, starb am 11. Dez. 1957 im 81. Lebensjahr. Er ist durch zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet der Bakteriologie und Serologie bekannt geworden; ihm ist vor allem die Einführung der Tb-Kultur (nach Hohn) in die Tuberkulosediagnostik zu verdanken. — Der Geheime Regierungsrat, Prof. Dr. med. Paul Uhlenhut, em. Ordinarius für Hygiene in Freiburg i. Br. starb am 13. Dez. 1957 in Freiburg i. Br. kurz vor Vollendung des 88. Lebensjahres. Ein Nachruf folgt. — Prof. Dr. med. Franz Oehlecker, der als erster eine Methode zur direkten Blutübertragung entwickelte, starb am 16. November 1957 in Hamburg im Alter von 83 Jahren. — Prof. Dr. med. Robert Bierich, ehem. apl. Prof. für Allgemeine Zellphysiologie an der Universität Hamburg-Eppendorf, starb im November 1957 in Hamburg im Alter von fast 82 Jahren.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 7,60**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 5,40**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1,20**. Bezugspreis für **Österreich:** Vierteljährlich **S. 46.— einschl.** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.

1958

ıgli-
Ko-
ıesi-
ı n g
äts-

der
ken-
ren-
am-
der

und
Ge-

ı e r
der
l im

ato-
ırde
Kos-
. —
ich-
ken-
und
s e ,
mis-
tho-
apl.
der
lied
. —
nik
nem
ver-
e n -
e n
zin,
nd-

mar
t.
enia

ille
aren
Otto
kam
che-
ung
ons-
als
ffen
em.
och-
ist
und
der
ken.
u t ,
957
Ein
ster
am
rof.
ell-
No-

k,
—

,20.
ung
oie,
da-
eh-
ıen